Die zytologische Untersuchungsmethode,

ihre Entwicklung und ihre klinische Verwertung an den Ergüssen seröser Höhlen.

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der venia legendi

der medizinischen Fakultät der Königl. Universität Erlangen

vorgelegt von

Dr. Hermann Königer,

Oberarzt an der medizinischen Klinik.

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY OCT 27 1908

Aus der medizinischen Klinik zu Erlangen.

Verlag von Gustav Fischer in Jena

1907.

Die zytologische Untersuchungsmethode,

ihre Entwicklung und ihre klinische Verwertung an den Ergüssen seröser Höhlen.

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der venia legendi

der medizinischen Fakultät der Königl. Universität Erlangen

vorgelegt von

Dr. Hermann Königer,

Oberarzt an der medizinischen Klinik.

Aus der medizinischen Klinik zu Erlangen.

Verlag von Gustav Fischer in Jena
1907.

Alle Rechte vorbehalten.

Inhalt.

Seite

Einleitung 1

I. Geschichte der zytologischen Untersuchung.

A. Ältere Geschichte (bis auf Widal) 3
B. Widals grundlegende Untersuchungen 6
C. Nachprüfungen der Widalschen Untersuchungen und die weiteren Ergebnisse der zytologischen Forschungen bis heute, nach den einzelnen Serosen getrennt dargestellt 13
1. Der Zellgehalt der serösen Höhlen im normalen Zustande 13
2. Die Ergüsse der Pleurahöhle 14
a) Die tuberkulöse Pleuritis 14
Vorbemerkungen zur klinischen Einteilung der Pleuratuberkulose 14
1. Die sogenannte primäre tuberkulöse Pleuritis 16
2. Die sekundäre tuberkulöse Pleuritis (Pleuritis der Tuberkulösen) 20
b) Die akut infektiösen Pleuritiden 21
c) Die experimentelle Pleuritis (und Peritonitis) 23
d) Die Pleuraergüsse „mechanischen", bezw. nicht infektiösen Ursprungs 26
1. Die Pleuraergüsse der Herz- und Nierenkranken . . . 26
2. Traumatische und andere mechanische Ergüsse 29
3. Die Pleuraergüsse im Gefolge von Neubildungen . . . 30
e) Die Pleuraergüsse infolge nicht tuberkulöser, chronischer Entzündungen, insbesondere infolge von syphilitischer Infektion . . 33
f) Einige besondere histologische Erscheinungen in pleuritischen Ergüssen 35
1. Das reichliche Auftreten von eosinophilen Zellen („Eosinophilie pleurale") 35
2. Das Vorkommen von Mastzellen 37
3. Die Ergüsse des Herzbeutels 37
4. Die Ergüsse der Bauchhöhle 39
a) Die Ergüsse bei der tuberkulösen Peritonitis 40
b) Die peritonealen Ergüsse im Gefolge von Neubildungen . . . 41
c) Die peritonealen Ergüsse infolge von kardialer und portaler Stauung und infolge nephritischer Hydrämie 42
5. Die Flüssigkeit der Hydrozelen 44
6. Die Ergüsse der Gelenke (und Sehnenscheiden) 47
7. Der Liquor cerebrospinalis 48

Seite

a) Zytologie des Liquor bei der Meningitis 49
1. Bei der tuberkulösen Meningitis 49
2. Bei der epidemischen Meningitis 50
3. Bei den übrigen Formen von akut infektiöser Meningitis 51
b) Bemerkungen zur Zytologie des Liquor bei chronischen Nerven- und Geisteskrankheiten 53
D. Zur Frage der Herkunft der Exsudatzellen, insbesondere der Lymphozyten . . . 55

II. Einige neue Ergebnisse aus eigenen zytologischen Beobachtungen.

1. Bemerkungen zur Technik der Untersuchung 63
2. Die Lymphozytose bei der tuberkulösen Pleuritis, ein Zeichen der Abschwächung der Infektion; der Gehalt an Leukozyten, ein Gradmesser für die Schwere der lokalen tuberkulösen Erkrankung 64
3. Die geringe Beeinflußbarkeit der tuberkulösen serösen Exsudate durch äußere Einwirkungen im Gegensatz zu der Veränderlichkeit des Zellgehaltes aller sogenannten mechanischen Ergüsse 69
4. Leukozytenreiche sterile Exsudate der Pleura im Gefolge chemischer Reizungen oder rasch vorübergehender Infektionen und endothel- und lymphozytenhaltige (scheinbar harmlose) Exsudate in der Nachbarschaft schwerer Infektionsherde 70
5. Diagnostische Verwertung der degenerativen Veränderungen der Exsudatzellen 73
a) Die Degenerationsformen der polymorphkernigen Leukozyten bei der primären tuberkulösen Pleuritis. Bildung von sogen. Pseudolymphozyten 74
b) Integrität der Eiterzellen in aseptischen Exsudaten; Degenerationsformen in akut-infektiösen Exsudaten und in den scheinbar harmlosen toxischen Exsudaten in der Nachbarschaft von Infektionsherden 77
6. Zur Zytologie der traumatischen Pleuritis, nebst Bemerkungen über die Bedeutung der Endothelien 80
7. Einige Fälle von „Eosinophilie pleurale“ 83
8. Untersuchungen über das Verhalten der einkernigen Zellen des Blutes bei den lymphozytenreichen Exsudaten seröser Höhlen 85

III. Zusammenfassung.

Klinisch-diagnostische Verwertung der zytologischen Untersuchung 88
a) Wesen, Anwendung und Bedeutung der Methode 88
b) Spezielle Verwendung der zytologischen Untersuchungsmethode an den Ergüssen der Pleura- und Peritonealhöhle (kurze Zusammenstellung der praktisch wichtigsten Ergebnisse) 92
1. Die serofibrinösen tuberkulösen Exsudate 92
2. Die akut infektiösen Exsudate 96
3. Die eigentlichen (hydropischen) Transsudate und ihre Kombinationen mit entzündlichen Veränderungen 97
4. Die Ergüsse im Gefolge von Neubildungen 99
Schluß 101
Literaturverzeichnis 102

Einleitung.

Bei Gelegenheit von zytologischen Studien über die Reaktion der erkrankten Serosa auf äußere Eingriffe, über deren Ergebnisse ich demnächst berichten werde, war ich genötigt, mich eingehend mit der Literatur der Zytologie der serösen Ergüsse zu beschäftigen. Dabei traf ich nicht nur auf zahlreiche Widersprüche in der Deutung der zytologischen Befunde, sondern namentlich in der deutschen Literatur auch auf große Unterschiede in der Beurteilung der klinisch-diagnostischen Brauchbarkeit der zytologischen Untersuchung. Während die „Cytodiagnostik", wie sie von WIDAL im Jahre 1900 inauguriert wurde, in Frankreich von Anfang an mit überschwänglicher Begeisterung aufgenommen und gepflegt worden war, ist in Deutschland der neuen Methode gegenüber mehrere Jahre eine große Zurückhaltung bewahrt und auch in den letzten Jahren von vielen Seiten noch ein ziemlich ablehnender Standpunkt vertreten worden. Obwohl neuere Arbeiten und einige Referate über das große kasuistische Material zu wesentlich günstigeren Ergebnissen gelangten, ist das bestehende Mißtrauen gegen die klinische Verwertung der zytologischen Untersuchung nicht beseitigt worden, und immer wieder werden Zweifel an der diagnostischen Brauchbarkeit der Methode laut. Ich war dadurch um so mehr überrascht, als mir bei dem heutigen Stande der pathologischen Histologie eine regelmäßige mikroskopische Untersuchung der Zellen der Körperflüssigkeiten von jeher ebenso selbstverständlich wie gewinnbringend erschienen war und als ich mich seit Jahren mit großem Nutzen dieser Untersuchungsmethode bedient hatte. Eine Durchsicht der geltenden Lehrbücher der klinischen Untersuchungsmethoden und

persönliche Erfahrungen bestärkten mich in der Überzeugung, daß die zytologische Untersuchungsmethode in Deutschland nicht die Anerkennung gefunden hat, die sie verdient. Die Schuld daran dürfte wohl zum Teil einer unglücklichen Überschätzung des diagnostischen Wertes zuzuschreiben sein, die u. a. auch in dem vielverheißenden Namen „Zytodiagnostik“ zum Ausdruck kam; andererseits kann ich mich des Eindruckes nicht erwehren, daß vor allem eine Verkennung des Wesens der zytologischen Untersuchung und außerdem eine ungenügende Bekanntschaft mit wichtigen Arbeiten namentlich französischer Autoren für viele Mißverständnisse verantwortlich zu machen sind.

Da es nun allein auf Grund der deutschen Literatur kaum möglich, zum mindesten sehr schwierig ist, sich über den derzeitigen Stand der Zytologie der Ergüsse der serösen Höhlen ausreichend zu orientieren, so reifte in mir der Gedanke, den Versuch zu machen, durch eine möglichst objektive Darstellung der geschichtlichen Entwicklung der zytologischen Untersuchung und durch eine kritische Übersicht über ihre bisherigen positiven Ergebnisse ein Bild von dem Werte dieser Untersuchungsmethode für die Klinik und zugleich von den Grenzen ihrer Leistungsfähigkeit zu geben.

Ich habe mich dieser Aufgabe um so lieber unterzogen, als ich selbst einiges Neue zum weiteren Ausbau der Methode und ihrer klinischen Verwertung beitragen zu können glaube.

I. Geschichte der zytologischen Untersuchung.

A. Ältere Geschichte (bis auf Widal).

Während die pathologisch-anatomische Forschung sich schon seit Jahrzehnten auf das eingehendste mit den krankhaften Veränderungen und insonderheit mit den Entzündungsprozessen der serösen Häute beschäftigt hatte und gerade an diesen Häuten viele prinzipielle Fragen der allgemeinen Entzündungslehre umstritten und mehr oder weniger entschieden worden waren, war der Zellgehalt der entzündlichen und nichtentzündlichen Ergüsse der Serosen intra vitam noch auffallend wenig untersucht, obwohl die Punktionen häufig genug Gelegenheit dazu gegeben hätten. Und diese Unterlassung war um so merkwürdiger, als schon seit langer Zeit auf chemischem Gebiete die eifrigsten Bemühungen nach einer Unterscheidung der offenbar sehr verschiedenartigen pathologischen und klinischen Bedeutung der krankhaften Ergüsse gemacht waren, aber trotz aller Fortschritte in der Kenntnis der chemischen Zusammensetzung ein zuverlässiges chemisches Kriterium der verschiedenen Arten von Ergüssen ebensowenig gefunden war wie die erwartete scharfe Grenze zwischen Esxudat und Transsudat.

Wenn wir WIDAL als den Vater der modernen Zytologie der serösen Ergüsse anerkennen, so darf doch nicht unerwähnt bleiben, daß er eine ganze Reihe von Vorläufern gehabt hat, die bereits den gleichen Weg betreten haben. In erster Linie waren es die im Gefolge von krebsigen Neubildungen entstandenen Ergüsse, welche die Kliniker veranlaßten, den Zellgehalt der Exsudate mikroskopisch zu untersuchen, um durch den Nachweis spezifischer Geschwulstzellen die Diagnose zu sichern. Über

positive Befunde dieser Art wurde im Jahre 1867 von LÜCKE und KLEBS*), 1875 von QUINCKE [174]), 1878 von BOEGEHOLD, 1882 von QUINCKE [175]) und von EHRLICH [59]) berichtet. Als charakteristisch wurde von den Autoren vor allem der starke fettige Zerfall der Zellen mit reichlichem Auftreten großer „Fettkörnchenkugeln" bezeichnet; als Unterscheidungsmerkmale gegenüber den abgestoßenen Endothelzellen der Serosa gab QUINCKE die bedeutendere Größe und die manigfaltigere Form der Karzinomzellen, ihre Massenhaftigkeit und ihr Zusammenhängen in Ballen, außerdem den positiven Ausfall der Glykogenreaktion an; EHRLICH wies auf das Vorkommen großer Zellaggregate hin, die schon mit bloßem Auge als kleine weiße Partikel erkennbar sind und aus zusammenhängenden epithelialen Zellen bestehen. Sowohl QUINCKE wie EHRLICH empfahlen nun auch nachdrücklich die mikroskopische Untersuchung aller anderen Punktionsflüssigkeiten der serösen Höhlen. So beklagte EHRLICH, daß die Formelemente der gewöhnlichen Pleuritis nicht in genügender Weise gewürdigt würden. Um über die Genese einer Pleuritis ins klare zu kommen, liege wohl nichts näher, als das Produkt der Entzündung, das Exsudat, eingehend zu analysieren, und zwar um so mehr, als man infolge der Verallgemeinerung der Probepunktion das Entzündungsprodukt „im lebenden Zustande" frei von jeder postmortalen Degeneration gewinnen könne. Die Betrachtung des frischen Objektes genüge nicht, man müsse die Präparate färben, was durch die neuesten Fortschritte der Technik, die Verwendung des Trockenpräparates nach dem Vorschlage von KOCH und die EHRLICHsche Erhitzungsmethode zur Fixation des Eiweißes, wesentlich erleichtert sei. Während EHRLICH den histologischen und bakterioskopischen Befund bei einer Anzahl eitriger Exsudate mitteilte, berichtete QUINCKE [175]) über die geformten Bestandteile der Transsudate. Er fand in allen Transsudaten, auch den klarsten Lymphkörper, Endothelzellen und Erythrozyten, in manchen nicht entzündlichen Fällen reichlichere Endothelabstoßung, besonders an

*) Die betreffende Nummer des nachfolgenden alphabetischen Literaturverzeichnisse ist im Text nur bei den Namen derjenigen Autoren beigefügt, von denen mehrere Arbeiten zitiert sind.

Peritoneum, namentlich bei Tuberkulose und Karzinom; er glaubte, daß von der mikroskopischen Untersuchung der Punktionsflüssigkeiten der Brust- und Bauchhöhle mannigfaltige und unter Umständen diagnostisch verwertbare Befunde zu erwarten seien.

Wie wenig diese Vorschläge beachtet wurden, ist daraus zu ersehen, daß 14 Jahre später (i. J. 1896) die polnischen Forscher KORCZYNSKI und WERNICKI, die ihr Landsmann LEWKOWICZ [118]) seltsamerweise als die eigentlichen Urheber der zytodiagnostischen Untersuchungsmethode angesehen wissen möchte, als Resultat ihrer Untersuchungen nichts weiter zu melden wußten, als daß das Überwiegen der neutrophilen Leukozyten eine ungünstige Prognose, nämlich entweder Übergang in Eiterung oder das Vorhandensein eines Neoplasmas bedeute, während das Überwiegen der Lymphozyten einen gutartigen weiteren Verlauf anzeige. WINIARSKI, der ihre Resultate bestätigte, fand in allen eitrigen Exsudaten nur neutrophile Leukozyten, in allen serösen entzündlichen Exsudaten nur Lymphozyten, in allen Transsudaten fast ausschließlich Lymphozyten; ein Fortschritt ist wohl darin zu erblicken, daß WINIARSKI die Unterschiede im Zellgehalt der serösen Exsudate und der Transsudate der Pleura zahlenmäßig zu bestimmen suchte: in den serösen Exsudaten bewegte sich die Zahl der Zellen zwischen 270 und 9270 im Kubikmillimeter, in den Transsudaten zwischen 60 und 300 pro Kubikmillimeter, bei der Resorption stieg die Zahl.

Die Geschwulstdiagnose bei der mikroskopischen Untersuchung von Transsudaten wurde gefördert von SCHWALBE und von RIEDER, der außer Polymorphie und Vakuolenreichtum der Zellen starke Proliferationserscheinungen in Form von sehr verschiedenartigen, vorwiegend atypischen Zell- und Kernteilungsbildern mit häufiger Bildung von Riesenzellen feststellte, von WARTHIN, der ebenfalls den reichlichen Gehalt an Zellteilungsformen für das wichtigste Kennzeichen der Geschwulstzellen erklärte, und von BENECKE, welcher in dem Erguß einer nach primärem Kardiakarzinom sekundär karzinomatös erkrankten Pleura zahlreiche karzinomatöse Cysten beobachtete, die er auf freies Wachstum metastatischer Geschwulstelemente in der Flüssigkeit zurückführte.

Der erste, welcher aus der Art der im Zellgehalt der Exsudate erkennbaren entzündlichen Reaktion ätiologische Schlüsse zu ziehen wagte, war WENTHWORTH, und zwar bei Untersuchungen am Liquor cerebrospinalis: er hatte viel Lymphozyten und einige Polynukleäre in der Lumbalflüssigkeit bei tuberkulöser Meningitis gefunden und glaubte aus dem Vorkommen reichlicher mononukleärer Zellen auf die tuberkulöse Meningitis schließen zu dürfen. BERNHEIM und MOSER konnten den Befund bestätigen, warnten aber davor, schon aus dem Überwiegen der mononukleären Leukozyten allein die Diagnose auf tuberkulöse Meningitis zu stellen und umgekehrt Fälle mit vorwiegend polynukleären Leukozyten nur für eitrige Meningitis als charkteristisch zu erklären, da sie auch Ausnahmen von der Regel fanden. Außer ihnen wiesen LENHARTZ[114]), GOLDSCHEIDER und QUINCKE[176], ferner PFAUNDLER und KRÖNIG auf die diagnostische Wichtigkeit der mikroskopischen Untersuchung der durch Lumbalpunktion gewonnenen Flüssigkeit hin. KRÖNIG fand im normalen Liquor vereinzelte Lymphozyten und Endothelien, bei den reinen Formen der serösen Meningitis die Zahl der Lymphozyten erheblich, die Zahl der Endothelien mäßig vermehrt, bei den infektiösen (tuberkulösen) Formen meistens gleichzeitig polynukleäre Elemente.

B. Widals grundlegende Untersuchungen.

WIDAL und seinen Schülern gebührt das Verdienst, das histologische Studium aller serösen und serofibrinösen Ergüsse systematisch in Angriff genommen, zielbewußt durchgeführt und aus dem Ergebnis ihrer Untersuchungen eine brauchbare Methode der klinischen Diagnostik aufgebaut zu haben.

Schon die ersten Untersuchungen, über die WIDAL und RAVAUT[233]) am 30. Juni 1900 der Société de Biologie in Paris Bericht erstatteten und welche die Ergüsse der Pleura betrafen, zeigten, daß das Studium der Exsudatzellen interessante Aufschlüsse für die Pathogenese und für die Klinik zu liefern vermochte. Zwischen der zellulären Zusammensetzung und der Natur des serösen Ergusses ließen sich bestimmte Beziehungen nachweisen, welche die Autoren

veranlaßten, eine Reihe von hämatologischen (zytologischen) Formeln aufzustellen. Sie behandelten danach gesondert die tuberkulösen Pleuritiden, die mechanischen Ergüsse und die akut-infektiösen Entzündungen.

Die sogenannte idiopathische Pleuritis (oder die Pleuritis a frigore), deren fast konstante tuberkulöse Natur von LANDOUZY u. a. bewiesen war, zeigte sich charakterisiert durch das fast ausschließliche Vorhandensein von kleinen Lymphozyten, die nur häufig gemischt sind mit einer beträchtlichen Zahl von roten Blutkörperchen; daneben waren vereinzelte große mononukleäre Zellen und in einem besonders frühen Krankheitsstadium (am 9. Krankheitstag) in 2 Fällen auch spärliche Leukozyten nachweisbar, während Endothelzellen in sämtlichen 17 Fällen vermißt wurden. Die Pleuritiden bei fortgeschrittener Lungentuberkulose gaben eine andere histologische Formel: sie enthielten mehr Polynukleäre und zerfallende Zellen.

Die mechanischen Ergüsse (bei Herz- und Nierenkranken und bei Krebskranken), die auch als aseptische Pleuritiden bezeichnet wurden, waren durch Anwesenheit der großen Endothelzellen charakterisiert, die entweder isoliert oder in Gruppen und größeren Verbänden („Placards") vereinigt sind. Die Placards sind der charakteristischste Bestandteil dieser Ergüsse, sie sind immer vorhanden, am reichlichsten, wenn der Erguß frisch ist; später nehmen sie an Zahl ab, wobei sie zum Teil degenerative Veränderungen zeigen, sie werden dann durch zahlreiche Lymphozyten ersetzt, bisweilen kommen auch Polynukleäre hinzu. Die Bedeutung der Placards endothéliaux liegt vor allem darin, daß sie niemals in den primären tuberkulösen Pleuritiden konstatiert werden konnten: offenbar deshalb, weil die tuberkulöse Pseudomembran die Abschuppung der Serosa in größeren Fetzen verhindert. Die Anwesenheit von Placards weist immer auf einen mechanischen Ursprung hin.

Von den akuten infektiösen Ergüssen enthielt die Flüssigkeit einer serofibrinösen Pleuritis streptococcica nur neutrophile Polynukleäre mit deformiertem Kern. Die Formel der Pneumokokkenpleuritis ist durch die Anwesenheit von roten Blutkörperchen, einigen Lymphozyten und einigen kleinen atypischen einkernigen Zellen, be-

sonders aber durch den Reichtum von Polynukleären und durch die Existenz einer mehr oder weniger großen Zahl von großen mononukleären Zellen charakterisiert, unter denen sich gewöhnlich Makrophagen finden, welche Polynukleäre in sich aufgenommen haben. Diese großen Zellen sind wohl zum Teil als große mononukleäre Leukozyten des Blutes aufzufassen, zum Teil scheinen sie sich aber auch von der Serosa abzuleiten. In den Ergüssen der typhösen Pleuritis, die meist hämorrhagisch sind, schien die relative Häufigkeit der großen mononukleären Leukozyten die interessanteste Besonderheit der Formel zu sein; in einem Falle wurden zahlreiche Eosinophile beobachtet: 23 Eosinophile auf 100 Leukozyten, während das Blut des Kranken nur 2,4 % enthielt. Im Anschluß daran berichtete der Verfasser noch über zwei weitere Fälle von „Eosinophilie pleurale", die freilich unter ganz anderen Umständen aufgetreten war und deren Ursache vorläufig ebensowenig aufgeklärt werden konnte, wie die bei Typhus beobachtete: In dem einen Fall von einem serofibrinösen Erguß unklaren Ursprungs (mit Verdacht auf eine exotische parasitäre Krankheit der Leber) fanden sich 14 % Eosinophile, während das Blut nur 1,4 % aufwies; in einem hämorrhagischen Erguß bei einem Tuberkulösen wurden 54 % Eosinophile gezählt, in dem Blute 9 %.

Die allgemeinen Schlüsse, welche die Autoren aus ihren ersten Untersuchungen zogen, waren durchaus nicht besonders weitgehend: „Die histologische Untersuchung der serofibrinösen Ergüsse der Pleura ist, glauben wir, berufen, in der Praxis Dienste zu leisten. Diese Untersuchung liefert ein Symptom, das auf der Pathogenese beruht; die Zellelemente des Ergusses sind die Zeugen der histologischen Reaktion der Serosa. Wie jedes Symptom, wird auch dieses vielleicht bisweilen einer delikaten Deutung bedürfen, aber man kann versichert sein, daß es dem Kliniker in manchen Fällen sofort brauchbare Schlüsse wird geben können."

Wenn es richtig war, daß die verschiedenen Zellarten sich in den Pleuraergüssen gewöhnlich in einem bestimmten Verhältnis vorfanden, das je nach der Natur des Ergusses verschieden war, und daß man aus der Kenntnis dieser sog. zytologischen Formel eines Ergusses

auf die Natur des Ergusses schließen konnte, so war das wirklich eine Zytodiagnostik, wie die Forscher[234]) die Untersuchungsmethode bei ihrer Vorführung auf dem internationalen medizinischen Kongreß in Paris nannten.

Die Autoren wurden nun aber um so mehr von dem Werte ihrer zytologischen Formeln überzeugt, als sie ihre Gültigkeit in dem gleichen Sinne auch an den Ergüssen anderer seröser Häute bestätigen konnten. Im Liquor cerebrospinalis, auf den die Untersuchungen sich dann ebenfalls erstreckten, wiewohl diese Flüssigkeit sich bekanntermaßen wesentlich von derjenigen der serösen Höhlen unterscheidet, war die Formel nicht ganz so rein, wie in der Pleuraflüssigkeit; immerhin fand sich bei der tuberkulösen Meningitis ein Vorwiegen der Lymphozyten gegenüber den Polynukleären, das nach dem Rate der Autoren[235]) in zweifelhaften Fällen durch Zählung entschieden werden müßte, während bei der epidemischen Zerebrospinalmeningitis die umgekehrte Formel bestand: fast nur Polynukleäre, spärliche Lymphozyten. Sehr gut stimmte die Formel für die Flüssigkeit der Hydrocelen[236]). Unter acht Fällen von hydrocèles essentielles ergab das histologische Studium der Flüssigkeit fünfmal Endothel-Placards, mehr oder weniger zahlreich, bisweilen gemischt mit Erythrozyten und wenig zahlreichen Lymphozyten, in zwei Fällen nur getrennte, zum Teil alterierte Endothelzellen, in einem Fall fast völliges Fehlen von Elementen. Diese allgemeine Formel, ähnlich derjenigen bei den aseptischen Pleuraergüssen, durfte mit Recht als ein Argument gegen den infektiösen Ursprung dieser Art von Hydrocele und zugunsten eines rein mechanischen Ursprunges angesehen werden. Bei den Entzündungen der Tunica vaginalis war die Formel eine ganz andere: bei einer gonorrhoischen Orchitis waren nur Polynukleäre, bei einer hämorrhagischen mehr chronischen Entzündung eine Mischung von Polynukleären und Lymphozyten ohne Endothelien festzustellen.

Die Versuche, die Richtigkeit der Formeln auch experimentell am Tier zu prüfen, führten nicht zu den ursprünglich erwarteten Resultaten. Zwar wurde durch Verimpfung von Tuberkelbazillen unter die Meningen[235]) ein Exsudat hervorgerufen, das viel reicher an Lymphozyten war, als dasjenige durch Einimpfung von Pneumo-

kokken oder Staphylokokken. Die Formel war jedoch „nicht so rein" wie diejenige von der menschlichen tuberkulösen Meningitis; und die Autoren behalfen sich mit der Erklärung, daß die brutale Einführung einer Bazillenemulsion offenbar Reaktionen hervorrufe, die von denen bei der Entwicklung einer spontanen Tuberkulose der Meningen etwas abweichen.

Eine große prinzipielle Bedeutung erlangten die Beobachtungen von WIDAL und RAVAUT[237]) über experimentelle Pleuritis. Während die pleuritischen Ergüsse bei der allgemeinen Tuberkulose des Meerschweinchens eine richtige Lymphozytose zeigen, ruft die direkte Impfung von Tuberkelbazillen in die Pleura des Hundes eine Pleuritis von langer Dauer hervor, die schließlich eitrig werden kann, bei der es aber nicht zur Bildung von Neomembranen kommt und in deren Erguß sich daher zahlreiche Endothelzellen, Lymphozyten, Polynukleäre und Erythrozyten finden. Die Autoren fanden eine Übereinstimmung dieser experimentellen Ergebnisse mit den klinischen in der beim Menschen bestehenden großen Differenz zwischen den Exsudaten der idiopathischen tuberkulösen Pleuritis und der Pleuritis bei ausgesprochener Lungentuberkulose; sie entnahmen aber aus diesen Beobachtungen zugleich die Lehre, daß man, um exakte zytodiagnostische Schlüsse zu ziehen, die einzelnen Fälle genau prüfen und Verallgemeinerungen vermeiden müsse. Besondersbemerkenswert war nun aber die Feststellung, daß die Pleuraergüsse nach subkutanen Injektionen von Diphtherietoxin neben roten Blutkörperchen wenig weiße Blutkörper, aber von fast einheitlicher lymphozytärer Form enthielten. Die diphtherische Pleuritis des Meerschweinchens kann also lymphozytisch sein, wie die tuberkulöse Pleuritis. Zwar handelt es sich hier um eine Natur der Pleuritis, mit der man in der Klinik nicht zu rechnen hat, aber die Annahme einer für Tuberkulose spezifischen Bedeutung war der Lymphozytose damit genommen: der Lymphozyt kann sich ebenso wie der Leukozyt in Ergüssen finden, die durch verschiedene Gifte oder Mikroben hervorgerufen sind. Und die Autoren erinnerten an das Vorkommen von Lymphozyten in den mechanischen Ergüssen und an die Be-

schaffenheit der Serosaflüssigkeit im normalen Zustande, die alle Eigenschaften der Lymphe habe.

Bei weiterer Fortsetzung der klinischen Untersuchungen, zu denen sich die Pleura immer wieder am besten geeignet erwies, wurden die experimentell gewonnenen Schlußfolgerungen durchaus bestätigt. Im Jahre 1901 faßte RAVAUT[179]) in seiner Doktorarbeit, der ein Material von 112 Pleuraergüssen zugrunde lag, die Anschauungen über die Bedeutung der Exsudatzellen und der zytologischen Formeln folgendermaßen zusammen: Die Lymphozyten werden bei der geringsten Exsudation in den großen lymphatischen Raum der Pleura mit hineingezogen; sie bleiben darin mit den Endothelzellen die einzigen Elemente, bis irgend eine infektiöse oder toxische Ursache das Erscheinen anderer Zellen erfordert. Man darf also nicht aus den Lymphozyten ein charakteristisches Element der Tuberkulose machen; ihr Vorhandensein ist nur das Zeichen einer subakuten Reizung der Serosa. Die Exsudation der Flüssigkeit und der Lymphozyten ist ein Modus der Reaktion der Serosa, wenn die Reizung nicht akut genug ist, um das Erscheinen von Polynukleären zu benötigen. Der subakuten und selbst chronischen Reizung entspricht der Lymphozyt, der akuten der polynukleäre Leukozyt. Die Anwesenheit der Endothelzellen aber ist allein abhängig von der Beschaffenheit der Serosa: sie sind immer vorhanden, wenn die Serosa intakt ist; ihr Fehlen beweist, daß die Oberfläche der Serosa von einer Neomembran bedeckt ist. Die zytologische Formel der primären Pleuratuberkulose ist einheitlich lymphozytisch, einesteils weil die neu gebildete Membran die Abschuppung des Endothels verhindert, andererseits weil der durch die Tuberkelbazillen bestimmte Grad der Entzündung relativ wenig intensiv ist, obwohl die Reaktion des Organismus sehr groß erscheint. Bei der sekundären Pleuratuberkulose gibt es aus demselben Grunde keine Endotheldesquamation; und die Anwesenheit von alterierten Polynukleären wird durch käsige Herde an der Oberfläche der Pleura und durch den häufigen Zusammenhang der Serosa mit den Lungenherden erklärt. Bei den Pleuraergüssen ohne Neomembran sind konstant Endothelien

vorhanden. Bei den Ergüssen der Nierenkranken, wo die pleurale Entzündung auf ein Minimum reduziert erscheint, konstatiert man Endothelien und Lymphozyten. Kommt eine Anschoppung der Lungen oder ein Lungeninfarkt hinzu, so erscheinen Leukozyten, und zwar um so zahlreicher, je intensiver der Reiz ist. Wird die Entzündung noch mehr akut, wie bei der Pleuropneumonie oder der Pneumonie, so werden die Polynukleären äußerst zahlreich, bald sind sie die einzigen Elemente des Ergusses, und je nachdem, kann die Pleuritis langsam oder rasch in Eiterung übergehen. Da die Zellelemente während der ganzen Dauer des Ergusses die Zeugen der Reaktion der Pleura bleiben, so werden sie in allen Stadien des Ergusses gesucht werden können und durch ihr Vorhandensein und ihre Verschiedenheit Schlüsse liefern können, deren Deutung bisweilen schwierig sein kann, die aber meistens unmittelbar auf die Klinik anwendbar sind. So verstanden, erscheint uns die Zytodiagnostik der serofibrinösen Ergüsse der Pleura als ein neues Symptom, welches uns gestattet, am Lebenden die sich an der Oberfläche der Serosa abspielenden Reaktionen zu beobachten, und dessen Studium daher ebenso den Biologen und Histologen interessiert, wie es den Kliniker aufklärt.

Soweit die ersten Arbeiten WIDALs und seiner Schüler. Die möglichst getreue Wiedergabe ihres wesentlichen Inhalts dürfte genügen, um den immer wieder in der Literatur auftauchenden Vorwurf zu entkräften, WIDAL sei in seinen anfänglichen Behauptungen viel zu weit gegangen und seine Schlüsse seien zu schematisch gewesen. Vielmehr gehörte WIDAL zu den ersten, welche die Grenzen der zytodiagnostischen Untersuchungsmethode erkannten und auf Grund vielfacher eigener Erfahrungen vor einer voreiligen Verallgemeinerung der Resultate warnten. Die drei Hauptformeln der „Lymphozytose", der „Endotheliose" und der „Leukozytose" („Polynucleose") sind von WIDAL niemals in der Schärfe aufgestellt worden, wie sie von manchen seiner Nachfolger verstanden wurden; und wie diese den Schematismus förderten, so ist der Methode von anderer Seite ihr Mangel an allgemeiner schematischer Verwendung zum Vorwurf gemacht worden: beides mit Unrecht.

C. Nachprüfung der Widalschen Untersuchungen und die weiteren Ergebnisse der zytologischen Forschungen an den verschiedenen Serosen.

Die Zahl der Nachuntersuchungen, welche die Publikationen WIDALS im Gefolge hatten, ist eine schier unübersehbare. Ich habe nicht die Absicht, sie aufzuzählen. Es liegt mir nur daran, die Fortschritte der Zytologie der Ergüsse der serösen Höhlen so zu schildern, daß sich der Leser selbst ein Bild von ihrem heutigen Werte machen kann.

Da nun aber nicht nur bei den verschiedenen Arten von Ergüssen, sondern auch bei den einzelnen Serosen die zytologischen Befunde ebenso wie ihre praktische Verwertung erhebliche Unterschiede aufweisen, so ist eine gesonderte Betrachtung der verschiedenen Arten von Ergüssen an jeder einzelnen Serosa unumgänglich.

I. Der Zellgehalt der serösen Höhlen im normalen Zustande.

Bevor wir uns den Beobachtungen über die zelluläre Zusammensetzung der pathologischen serösen Flüssigkeiten zuwenden, müssen wir kurz die Arbeiten erwähnen, die sich mit dem normalen Zellgehalt der serösen Höhlen beschäftigen. Nach den Untersuchungen von SABRAZÈS ET MURATET enthält die Flüssigkeit der serösen Höhlen des Rindes stets alle Arten von Leukozyten. Die Leukozytenkonzentration ist stärker als im Blut, ihre Zahl im Kubikmillimeter beträgt 15 bis 20000, während die Leukozytenzahl des Blutes beim Rinde zwischen 6 und 12000 pro Kubikmilimeter schwankt. Der höhere Gehalt an Leukozyten betrifft bald alle Leukozytenarten (mit Ausnahme der Mastzellen), bald beschränkt sie sich auf die neutrophilen Polynukleären und besonders auf die eosinophilen Zellen mit polymorphem und mit rundem Kern; in der Bauchhöhle des Rindes trifft man immer eosinophile Myelocyten. Die Lymphozyten sind meist in einem geringeren Prozentgehalt vertreten, als im Blut. Neben den Leukozyten finden sich in der serösen Flüssigkeit viele Endothelien, und zwar in äußerst wechselnder Menge, und eine kleine Zahl von roten Blutkörperchen. Die Endothelien weisen

zum Teil phagozytäre Fähigkeiten auf und sind mit Zelltrümmern beladen. Die serösen Häute stellen Apparate des Schutzes und der Verteidigung gegen Infektionen und Intoxikationen dar. NOBÉCOURT ET BIGARD[153]) fanden in der normalen Bauchhöhle des Meerschweinchens bedeutende Schwankungen in der Zusammensetzung des Zellgehaltes: 1. mononukleäre Zellen von sehr verschiedener Größe, darunter nur bis 10% kleine Formen, 2. Eosinophile (1 bis 60%), 3. große Endothelzellen. Die Zahl der Leukozyten im Kubikmillimeter wechselt eben so sehr wie das Mengenverhältnis der verschiedenen Formen. Die Pleura- und die Pericardialhöhle weisen dieselben Zellarten auf: die kleinen Mononukleären sind aber dort immer selten, die Eosinophilen fehlen oder sind sehr spärlich (bis 5%). In der Bauchhöhle normaler Meerschweinchen fand auch STÄUBLI regelmäßig eosinophile Zellen und darunter oft viele einkornige Eosinophile. Die Gelenkhöhlen enthalten nach NOBÉCOURT ET BIGARD wenig Zellen: vorwiegend große Mononukleäre.

2. Die Ergüsse der Pleurahöhle.

In der Reihenfolge der Besprechung wollen wir uns an die französischen Autoren halten, die von der praktischen Erfahrung ausgingen, daß der Kliniker am Bett eines Pleuritiskranken in erster Linie die Frage aufwerfe, ob die Erkrankung tuberkulös sei oder nicht. An die tuberkulösen Ergüsse sollen die akuten Entzündungen und dann die Ergüsse mechanischen Ursprungs angeschlossen werden.

a) Die tuberkulöse Pleuritis.

Vorbemerkungen zur klinischen Einteilung der Pleuratuberkulose.

Nachdem LANDOUZY im Jahre 1886 auf Grund klinischer und anatomischer Erfahrungen mit großer Bestimmtheit den Satz aufgestellt hatte, daß die seröse Pleuritis unklaren Ursprungs immer auf Tuberkulose beruhe und daß jedes Individuum, das als Erklärung seines pleuritischen Ergusses nicht eine bestimmte Infektionskrankheit oder ein Trauma aufweisen könne, als tuberkulös anzusehen sei, ist diese Auffassung von der tuberkulösen Ätiologie der sog. idiopathischen Pleuritis durch zahlreiche Autoren gestützt worden: in mehr als der Hälfte der Fälle (einzelnen Forschern in einer noch weit größeren Zahl, so FROIN und RAMOND in 37 von 41 Fällen, d. i. in 88% der Fälle) ist es gelungen, vermittelst der Verimpfung von pleuritischem Exsudat auf empfängliche Tiere (Meerschweinchen) das Vorhandensein von Tuberkelbazillen in der Pleuraflüssigkeit nachzu-

weisen*). Heute ist die Anschauung, daß die scheinbar primäre in anscheinend völliger Gesundheit auftretende exsudative Pleuritis als eine Manifestation der Tuberkulose zu betrachten ist, bereits zur Grundlage unseres therapeutischen Vorgehens geworden [PENZOLDT[167]], und an der Existenz der sogenannten Erkältungspleuritis, der Pleuritis a frigore, wird mit Recht gezweifelt.

Um nun die großen Unterschiede im Verlauf und in der Bedeutung der einzelnen Fälle von tuberkulöser Pleuritis zu kennzeichnen, haben französische Autoren, insbesondere NETTER und LANDOUZY, schon vor längerer Zeit eine Einteilung der Pleuritis in verschiedene klinische Formen vorgenommen und als prinzipielle Grundlage dieser Einteilung die Trennung der primitiven (primären) von der sekundären Pleuratuberkulose gewählt: zu der ersteren sollten diejenigen Fälle von tuberkulöser Pleuritis gerechnet werden, die bei vorher gesunden, bis zum Beginn der Pleuraerkrankung anscheinend tuberkulosefreien Individuen auftreten, während die zweite Gruppe die Pleuritiden bei manifester Lungentuberkulose (die „Pleuritis der Tuberkulösen") umfaßte. BARD, der sich in einer sehr lesenswerten Abhandlung eingehend mit der Frage der verschiedenen klinischen Formen der tuberkulösen Pleuritis beschäftigte, wandte sich mit Entschiedenheit gegen die eben erwähnte und bei den französischen Autoren üblich gewordene Einteilung: erstens ist die Existenz einer primären Pleuratuberkulose im pathogenetischen Sinn des Wortes nicht erwiesen, wahrscheinlich ist ihr immer eine (nicht feststellbare) tuberkulöse Läsion der Lungen oder der Bronchialdrüsen vorausgegangen; und zweitens üben die Eintrittspforte und die Art des Eindringens der Krankheitserreger keinen so bedeutenden Einfluß auf die Form und die Entwicklung der Tuberkulose aus, wie die Verschiedenheiten der Virulenz, der individuellen Empfänglichkeit und der die Krankheit hindernden oder hemmenden Begleitumstände. Um die Bedeutung dieser Faktoren zum Ausdruck zu bringen, empfiehlt der Verfasser als Einteilungsprinzip für alle Lokalisationen der Tuberkulose die Gegenüberstellung der lokalen und der allgemeinen Tuberkulose. Während eine primitive Tuberkulose ebenso wie eine sekundäre rasch fortschreiten, schleichend verlaufen und stationär sein kann, liegt das Wesen der lokalen Tuberkulose darin, daß sie (infolge Schwäche der Virulenz des Keimes u. a.) immer benign ist und daß sie sich nach einem eigenen Typus entwickeln kann, unabhängig von anderen Lokalisationen der Krankheit. BARD teilt demzufolge die tuberkulöse Pleuritis in drei Hauptgruppen ein: formes locales, formes de voisinage, formes associées.

Unter den lokalen Formen, die gewöhnlich akut beginnen, ziemlich regelmäßigen zyklischen Verlauf und unmittelbare günstige Folgen zeigen, indem sie in relative Heilung übergehen, unterscheidet er die Pleurésie tuberculeuse aiguë locale à forme superficielle, bei der die tuberkulösen Granulationen oberflächlich sitzen, jeder Anhaltspunkt für eine Beteiligung der Lunge fehlt, der Erguß sich am freiesten entwickelt und die normale Ausdehnungsfähigkeit der unterliegenden Lunge nach der Punktion des Exsudates erhalten erscheint, und die Pleurésie tuberculeuse aiguë locale à forme profonde mit tieferer Erkrankung der Serosa: dabei ist der Erguß weniger reichlich, die Lunge widersteht teilweise der Kom-

*) Viele negative Resultate sind mit Sicherheit darauf zurückzuführen, daß zu kleine Mengen Pleuraflüssigkeit verimpft wurden; die positiven Ergebnisse waren um so zahlreicher, je mehr Flüssigkeit injiziert wurde. Nach den Erfahrungen von WIDAL et RAVAUT, FROIN et RAMOND, GROBER u. a. müssen mindestens 15—20 ccm verimpft werden. Die toxischen Nebenwirkungen größerer Exsudatmengen kann man dadurch umgehen, daß man lediglich das durch Zentrifugation der frischen Flüssigkeit gewonnene Sediment injiziert, das die meisten Bazillen in sich schließt.

pression, die oberflächliche Lage des Ergusses erhebt sich höher zwischen Lunge und Brustwand und liefert daher besondere auskultatorische Erscheinungen; später ist die Ausdehnungsfähigkeit der Lunge geringer, die Lösung weniger vollständig, es bilden sich festere und ausgedehntere Adhäsionen, Einziehung der Wand, oft Bildung einer Schwarte; diese Form ist schon erheblich ernster und schwerer als die erste.

Unter den formes de voisinage, die nur Begleiterscheinungen von tuberkulösen Läsionen der Lungen oder anderer Nachbarorgane sind und keine selbständige Bedeutung haben, sind besonders bemerkenswert: die Pleurésie symptomatique de la tuberculose pulmonaire chronique, die niemals sehr akut und oft ganz nebensächlich ist, die Pleurésie symptomatique d'une tuberculose pulmonaire au début, die anfangs mit lokaler Pleuratuberkulose zu verwechseln ist, sich aber bald durch den progressiven Verlauf der Lungentuberkulose (Induration einer Spitze oder Verdichtung an der Grenze des Ergusses) unterscheidet, und die Pleurésie symptomatique d'une poussée pulmonaire aiguë, bei welcher der Erguß infolge Verdichtung der Lunge reichlicher erscheint als er ist und an die sich oft eine florid fortschreitende Verkäsung anschließt. Zu den formes associées gehören diejenigen Pleuritiden, welche einen oder mehrere andere Lokalisationen der Tuberkulose begleiten, aber selbständige Erkrankungen darstellen.

Diese Einteilung hat in der Tat mancherlei Vorzüge; es scheint mir, daß sie nicht nur die großen Unterschiede im Verlauf und in der Prognose der tuberkulösen Pleuritis dem Verständnis näher zu bringen verspricht, sondern daß sie auch zur Aufklärung von manchen Besonderheiten im zytologischen Verhalten tuberkulöser Pleuraergüsse wird beitragen können. Allerdings leidet die klinische Verwertung dieser Einteilung unter der oft nicht unbedeutenden Schwierigkeit, die Zugehörigkeit eines im Beginn der Beobachtung stehenden Falles zu der einen oder andern Form mit Sicherheit zu bestimmen; nicht selten ist die Entscheidung erst nach dem weiteren Verlauf der Erkrankung zu fällen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß das zytologische Studium auch hier fördernd wirken und der Diagnostik der besonderen klinischen Form der tuberkulösen Pleuritis zu Hilfe kommen kann.

Bei der Darstellung der zytologischen Literatur über die tuberkulöse Pleuritis müssen wir schon deswegen an der alten Einteilung festhalten, weil die bisherigen Untersuchungen sämtlich von diesen Gesichtspunkten aus unternommen worden sind.

1. Die sog. primäre tuberkulöse Pleuritis.

Gerade in bezug auf das zytologische Verhalten der primären Pleuratuberkulose erfuhren die ursprünglichen Angaben WIDALS und RAVAUTS von allen Seiten die glänzendste Bestätigung. Nur bei ganz frischen Ergüssen konnten BARJON et CADE[16–18]), ferner WOLFF[250])*) u. a. insofern eine Abweichung von der WIDALschen Formel feststellen, als sich eine beträchtliche Anzahl von polynukleären Leukozyten vorfand; und bei weiterer Nachprüfung

*) Von WOLFF[256]), dem wir viele wichtige Untersuchungen zur Zytologie verdanken, wurde später hervorgehoben, daß er unabhängig und gleichzeitig mit WIDAL den Lymphozytengehalt der tuberkulösen Ergüsse nachgewiesen habe; seine erste Publikation ist freilich erst $^5/_4$ Jahre nach derjenigen WIDALS erschienen.

olcher initialer Fälle, wie sie WIDAL nicht zu Gebote gestanden atten, stellte sich heraus, daß ein reichlicher Gehalt von polyukleären Leukozyten im Beginn der Pleuratuberkulose, d. i. in en ersten Tagen der Erkrankung, eine regelmäßige Erscheinung ar; in einigen Fällen wurde sogar ein anfängliches Überwiegen der olynukleären beobachtet. Außerdem wurden in den ersten Krankeitstagen gelegentlich (in etwa $^2/_5$ der Fälle) auch Endothelzellen n Ergusse nachgewiesen [BARJON et CADE[18]), SACQUÉPÉE[194]), ATELLA[161]), v. KETLY und TORDAY]. Noch im Laufe der ersten Woche der Krankheit nehmen aber sowohl die Endothelien wie die eukozyten sehr rasch ab, und sie können dann ganz verschwinden; n einem Fall von BARJON et CADE[18]) sank die Leukozytenzahl des rgusses in 6 Tagen von 68 auf 1 %, während sich die Lymphoyten im umgekehrten Sinne vermehrten. Nach dem 6. Krankheitsage sah man nie mehr Endothelverbände [WIDAL, RAVAUT et DOPTER], und vom 10. Tage ab ist die Zahl der Polynukleären und etwa noch erhalten gebliebener Endothelzellen eine ganz unbedeutende; nur KÖSTER fand in einzelnen Fällen auch später noch zahlreiche Endothelien. Vom Ende der 2. Woche ab ist der Lymphozyt das fast allein vorherrschende Element neben einer wechselnden Zahl von Erytrozyten. Diese einheitliche lymphozytäre Formel der primären Pleuritis wurde von sämtlichen Forschern bestätigt. Und nachdem unter Heranziehung aller bekannten klinischen und experimentellen Mittel die tuberkulöse Ätiologie dieser Pleuritisform von neuem in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bewiesen worden war, gab es kaum noch eine Meinungsverschiedenheit über das allgemeine Ergebnis, daß der Erguß der primären tuberkulösen Pleuritis nach einer rasch vorübergehenden (initialen) Leukozytose durch einen fast reinen Lymphozytengehalt mit Beimengung von Erythrozyten ausgezeichnet sei [DOPTER et TANTON, BARJON et CADE[18]), RAVAUT[179]), GULLAND, STASSEWITSCH, EARL, JAKOBSOHN, VETTER[228])]. Die Frage, ob man umgekehrt aus der Feststellung eines solchen zytologischen Befundes mit Sicherheit auf tuberkulöse Pleuritis schließen dürfe, wurde nun freilich nicht so einmütig bejaht: so wurde von NAUNYN

und von BIBERGEIL[32]), TACHETTI et ROSSI und VAN DER MEER auf die Möglichkeit hingewiesen, daß gelegentlich auch Ergüsse anderer Ursachen bei längerem Bestehen eine ähnliche Formel bieten könnten. Die Ergüsse der Nierenkranken, die NAUNYN als Beispiel von großem Lymphozytenreichtum anführte, waren allerdings, wie er selber zugab, durch ihren reichlichen Endothelgehalt leicht als Transsudate erkennbar. Wichtiger ist die von DOPTER et TANTON mitgeteilte Beobachtung einer Lymphozytose im Verlaufe der Grippe; doch ist eine tuberkulöse Ätiologie in diesen Fällen nicht auszuschließen. Immerhin blieben theoretische Bedenken gegen eine für Tuberkulose spezifische Bedeutung der Lymphozytose bestehen; und manche Autoren vertraten den Standpunkt, daß die Lymphozytose eines Ergusses auch lediglich eine Erscheinung der Chronizität der Erkrankung sein könne und daß sie daher bei chronischem Verlauf einer Pleuritis keinerlei ätiologische Schlüsse zulasse. Man mochte diese Schwierigkeiten anerkennen oder nicht: die praktische Verwertbarkeit des Symptoms erfuhr dadurch für die Diagnose der primären Pleuratuberkulose kaum eine Einschränkung; denn hier handelt es sich fast immer um eine ganz akut mit starken Fiebererscheinungen beginnende Affektion, und darin herrschte volle Übereinstimmung, daß bei einer solchen akut einsetzenden Pleuritis der Nachweis einer Lymphozytose für Tuberkulose charakteristisch und nach allen bisherigen Erfahrungen in hohem Grade beweiskräftig sei. So mißt DIEULAFOY dem Überwiegen der Lymphozyten und Erythrozyten im akuten tuberkulösen Pleuraexsudat eine pathognomonische Bedeutung bei; und BARJON et CADE[18]) erklären auf Grund eines sehr großen Beobachtungsmaterials, daß die so leicht anwendbare zytodiagnostische Untersuchungsmethode bei den tuberkulösen Pleuritiden „sozusagen unfehlbar“ sei. Wenn auch hie und da gegen diese etwas zu kühn erscheinenden Schlüsse Einspruch erhoben wurde, ihre Richtigkeit ist durch zahlreiche Nachprüfungen in den letzten Jahren [CZERNO-SCHWARZ und BRONSTEIN, LEUCKS, VETTER[228]), SAMELE[197]), TURTON, HADLEY, KUSCHEW, VARGAS-SUÁREZ, KÖSTER, JANSEN, ROSS, RAMOND] immer wieder bestätigt worden, und es ist bisher nicht

gelungen, das Vorkommen akuter, nicht tuberkulöser Pleuritiden mit lymphozytärer Formel beim Menschen einwandfrei nachzuweisen: die obenerwähnten Fälle von angeblicher Influenzapleuritis sind meines Erachtens ebensowenig beweiskräftig wie der von LEWKOWICZ[121]) mitgeteilte, ganz vereinzelt dastehende Fall von „septischer Staphylokokkenpleuritis", in dem möglicherweise doch eine Verwechslung mit einem Transsudat untergelaufen sein könnte.

Erwähnt sei noch, daß FROIN und RAMOND eine regelmäßige Zählung der Leukozyten der serösen Flüssigkeit der primären Pleuratuberkulose empfehlen. Sie fanden in der Zählung der Exsudatzellen ein Maß für das Ansteigen und für das Absinken der Exsudatflüssigkeit. Je mehr der Erguß steigt, desto mehr sinkt die Zahl der im Kubikmillimeter enthaltenen Leukozyten, und umgekehrt. Das Stadium der initialen Polynukleose fällt zusammen mit einer Verminderung der Exsudatzellen und mit einer Zunahme des Ergusses; wenn die Neutrophilen verschwunden sind und sich Lymphozyten, Mononukleäre und einige seltene Eosinophile zeigen, so wächst die Flüssigkeit nicht mehr, und nach einer kurzen Periode des Stillstandes beginnt die Resorption; bei Lymphozytose hatte die Flüssigkeit (mit Ausnahme eines Falles) stets die Tendenz, abzunehmen. Die Menge des Ergusses wurde mit der Methylenblaumethode (Feststellung des Verdünnungsgrades, den eine in den Pleuraerguß injizierte abgemessene Menge von Methylenblau in der Pleurahöhle erfährt) bestimmt. Wie RAMOND nachweisen konnte, waren die Verminderung und Vermehrung der Zahl der weißen Blutkörperchen während der Stadien des Wachstums und der Resorption des Ergusses nicht etwa nur scheinbare (durch die Verdünnung bzw. Konzentrierung des Mediums bedingte), sondern wirklich absolute: während der polynukleären Phase sank die Gesamtzahl der Exsudatzellen z. B. von 4 bis 5 Milliarden auf 3 Milliarden; und umgekehrt stieg die Zahl während der lymphozytären Phase progressiv in dem Maße, wie der Erguß resorbiert wurde, erreichte ihren Höhepunkt gegen das Ende der Affektion und fing erst dann an, wieder abzunehmen; dabei erhob sich die Zahl der weißen Blutkörperchen im Exsudat von 3 Milliarden bis auf 10 bis 12 Milliarden.

2. Die sekundäre tuberkulöse Pleuritis (Pleuritis der Tuberkulösen).

Das zytologische Studium der serofibrinösen Pleuritiden bei ausgesprochener (beginnender oder fortgeschrittener) Lungentuberkulose bietet kein klinisch-diagnostisches Interesse, da über die Ätiologie meist keine Zweifel bestehen, wohl aber ein allgemein pathologisches. Es ist sehr bemerkenswert (übrigens auch für den Kliniker wichtig, zu wissen), daß die zelluläre Zusammensetzung dieser Ergüsse in der Regel wesentlich von denen der primären Pleuratuberkulose abweicht. Freilich kommen auch bei offenkundig vorhandener Lungentuberkulose Fälle von Pleuritis vor, bei denen der Zellgehalt des Ergusses, ähnlich wie bei der primären, nach einer anfänglichen Leukozytose bald in eine Lymphozytose übergeht, und zwar scheinen dies diejenigen Fälle von tuberkulöser Pleuritis zu sein, die am günstigsten verlaufen und relativ rasch zur Heilung gelangen [Widal et Ravaut[240]), v. Ketly und v. Torday, Kuschew]. Aber dies Verhalten ist nicht das gewöhnliche, meistens ist die Formel eine gemischte, indem eine größere Zahl von polynukleären Leukozyten dauernd oder wenigstens längere Zeit in der Flüssigkeit persistiert [Ravaut[179]), Barjon et Cade[18]), Lewkowicz[121]), Kuschew, Samele[197])]. Die Erklärung für die anhaltende Polynukleose sahen Ravaut, Lewkowicz und Samele in der Verbindung des Exsudates mit käsigen Lungenherden; und Samele ging so weit, zu behaupten, daß eine gemischtzellige Formel bei einer tuberkulösen Pleuritis geradezu für die Abhängigkeit des Prozesses von vorgeschrittener Lungen- oder Drüsentuberkulose spreche. Calvet stützte diese klinisch und histologisch festgestellte „Dualität" der tuberkulösen serösen Pleuritis durch den Nachweis eines wesentlichen Unterschiedes in der Virulenz: der Erguß der primären Pleuritis schwach und nur für Meerschweinchen virulent, während man mit dem Erguß der sekundären Pleuritis auch Kaninchen zu infizieren vermag. — Im weiteren Verlauf der sekundären Pleuritis tritt sehr oft eine bedeutende Alteration der zelligen Elemente ein: die

Zellen zeigen unregelmäßige Größe und Form, sind mit Vakuolen und Fettröpfchen erfüllt, degenerieren und zerfallen; schließlich findet man nur noch eine kleine Zahl von Zellen und außerdem amorphe Massen. Das ist nach WIDAL und RAVAUT[240]) die Formel der Pleuritis mit torpider Entwicklung, die nur abgestorbene oder sehr alterierte Elemente enthält und deren fibrinarme Flüssigkeit sich nur ausnahmsweise resorbiert. Wir haben damit die Übergänge zum tuberkulösen Empyem, zur käsigen Pleuritis vor uns.

b) Die akut-infektiösen Pleuritiden.

Die akut-infektiösen Pleuritiden sind sämtlich durch ein Überwiegen der polynukleären Leukozyten im Exsudat ausgezeichnet. Die zytologischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Arten von akuten Pleuritiden (je nach ihrem Krankheitserreger) sind verhältnismäßig gering und oft nur schwer oder gar nicht erkennbar. Immerhin sind doch einige Eigentümlichkeiten bemerkenswert: So finden sich bei der Pneumokokkenpleuritis neben den polynukleären Leukozyten im Beginn immer einige Endothelzellen, bisweilen auch „Placards", ferner Erythrozyten und spärliche Lymphozyten; im weiteren Verlauf sieht man gewöhnlich viele große mononukleäre Zellen, und darunter eine beträchtliche Anzahl, die als wahre Makrophagen polynukleäre Leukozyten in ihrem Zelleibe eingeschlossen halten und verdauen [WIDAL et RAVAUT[240]), LEWKOWICZ[121]), CARTER, KUSCHEW]. PREISICH und FLESCH berichteten über den Befund einer Lymphozytose in „einem ganz frischen Pneumokokkenexsudat" der Pleura bei einer serofibrinösen Perikarditis. Der Fall ist aber nicht einwandfrei: die Flüssigkeit wurde erst post mortem entnommen; bei dem reichlichen Gehalt von Lymphozyten und Endothelzellen liegt es wohl nahe, ein Transsudat infolge von Herzschwäche zu vermuten, das erst sekundär infiziert worden ist. Auch in dem von CZERNO-SCHWARZ und BRONSTEIN mitgeteilten Falle von seröser Streptokokkenpleuritis bei Scharlach, in welchem das Exsudat am 6. Tage ein Vorherrschen der Lymphozyten nebst reichlich Endothelien aufwies und erst am 12. und 15. Tage die Polynukleären überwogen, bin ich geneigt anzunehmen, daß zuerst ein Transsudat vorgelegen hat. Die

echten rheumatischen (im Verlauf des akuten Gelenkrheumatismus auftretenden) Pleuritiden zeigen große Ähnlichkeit mit den metapneumonischen: außer polynukleären Zellen viele Mononukleäre und Endothelzellen, ferner zahlreiche Erythrozyten [CASTAIGNE et RATHERY, DOPTER, BARJON et CADE[16 u. 17]), JARVIS, LEWKOWICZ[121]), KÖSTER]. In einem pleuritischen Exsudat bei Erythema exsudativum multiforme fand EPSTEIN nur polynukleäre Leukozyten. Die typhösen Pleuritiden boten ein so wechselndes Bild, daß ein Charakteristikum vorläufig nicht angegeben werden kann: meist überwogen die Polynukleären, doch fanden sich in manchen Fällen fast ebenso viele oder mehr (bis 73 %) Lymphozyten und gelegentlich auch viele Endothelzellen mit Placards; oft sind die Ergüsse hämorrhagisch [DESCOS, VINCET, RAVAUT[179]), WIDAL et LEMIÈRE, WIDAL et RAVAUT[240]), LEWKOWICZ[121]), KÖSTER]. LÉOPOLD-LÉVI et MALLOIZEL fanden bei Pleuritis typhosa anfangs sehr zahlreiche, später spärliche polynukleäre und großkernige mononukleäre Zellen, keine Endothelfetzen. Die reinste Form der polynukleären Leukozytose bieten die durch Streptokokken und Staphylokokken hervorgerufenen Exsudate, doch sind in frischen Stadien der Erkrankung auch hier einzelne andere Zellen (Endothelzellen, Lymphozyten) erkennbar [DESCOS, LEWKOWICZ[121])]. Aus dem Gesagten ist zu entnehmen, daß die zytologische Untersuchung der akut-infektiösen Exsudate wohl den allgemeinen Charakter des pathologischen Vorganges aufzuklären vermag, aber nur selten zuverlässige Schlüsse auf die Art des Krankheitserregers gestattet. In der Regel sind ja nun gerade in diesen akuten Pleuritiden die Krankheitserreger direkt im Exsudat nachzuweisen, so daß man dazu nicht der indirekten zytologischen Methode bedarf; das ist aber durchaus nicht immer der Fall: bei günstigem Verlauf der Pleuritis können die in dem Pleuraexsudat ursprünglich enthaltenen Bakterien durch die Reaktion des Körpers rasch unschädlich gemacht werden und ganz aus dem Exsudat verschwinden, so daß wir uns nur noch auf Grund des Studiums der reaktiven Veränderungen ein Bild von dem stattgefundenen pathologischen Vorgang machen können. Am häufigsten sieht man dies bei den metapneumonischen Exsudaten, besonders bei Erwachsenen. Wenn dagegen die Bakterien

die Oberhand gewinnen, so nimmt die Zahl der Leukozyten in der Regel rapid zu und der Erguß wird eiterig. Von der zytologischen Untersuchung der eiterigen Ergüsse glaubten einige Forscher völlig Abstand nehmen zu können, da der Eiter immer die gleiche Beschaffenheit besitze. So erklärten BARJON et CADE [16]), das zytologische Studium der eiterigen Ergüsse biete kein Interesse, der Eiter sei immer ähnlich hinsichtlich seines histologischen Aussehens. Das ist nun gewiß nicht richtig, und es ist besonders das Verdienst von HELLY [87]), nachdrücklich auf die allgemeine pathologische und diagnostische Bedeutung derjenigen Veränderungen aufmerksam gemacht zu haben, welche die Eiterzellen unter dem Einfluß der verschiedenen Infektionserreger erleiden. Wir werden bei der Besprechung der experimentellen Pleuritis sogleich auf diese Arbeiten zurückkommen. Sehr interessant sind in dieser Beziehung noch einige Mitteilungen von WIDAL et GONGEROT [242]): Die Forscher beobachteten nach Infarkten bei Herzkranken und ferner im Anschluß an Pneumonie aseptische eiterähnliche pleuritische Exsudate, die flüchtig sind und im Verlauf einiger Tage spontan verschwinden. Abgesehen von dem Mangel an Bakterien ist für diese puriformen Ergüsse vor allem das tadellose Erhaltensein der Struktur der polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten charakteristisch. Die morphologische Integrität der Zellen erkennt man an der normalen Färbbarkeit des Kerns und des fein granulierten Protoplasmas; die Zellen zeigen das gleiche Aussehen, wie die Polynukleären des Blutes und der experimentellen Peritonealexsudate nach Injektion von steriler Bouillon. Ein eiteriger Erguß bedeutet also durchaus nicht immer einen septischen Erguß, und das Studium eines Eiters, der aus der Pleura herausgezogen wird, erfordert zugleich mit einer bakteriologischen auch eine zytologische Untersuchung, die sich auf den Zustand der Integrität oder der Alteration der polynukleären Leukozyten zu erstrecken hat.

c) Die experimentelle Pleuritis (und Peritonitis).

Die Arbeiten über experimentelle Pleuritis (und Peritonitis) sollen hier angeschlossen werden, weil sie meist die akute (infektiöse) Pleuritis zum Gegenstande hatten. Die akuten infektiösen Pleuritiden zeigen beim Tier im wesentlichen dasselbe zytologische Verhalten

wie beim Menschen, d. h. eine überwiegende Polynukleose der Exsudatzellen. Eine Ausnahme macht die Pleuritis des Meerschweinchens nach subkutaner Injektion von Diphtherietoxin oder von Diphtheriebazillen. Ebenso wie WIDAL und RAVAUT[237]) fanden dabei auch COURMONT et ARLOING[48]) eine Lymphozytose im Exsudat. Wenn man sich aber den Bericht über die Beschaffenheit der Pleuraflüssigkeit näher ansieht, so tauchen Zweifel auf, ob überhaupt eine echte entzündliche Exsudation vorgelegen hat: es fanden sich nämlich darin 1. eine bemerkenswerte Menge von Erythrozyten, 2. einige Endothelzellen und 3. eine relativ geringe Zahl von Leukozyten, und zwar wenig oder keine Polynukleäre, hauptsächlich kleine und mittlere Lymphozyten, weniger große Mononukleäre. Im Peritoneum beobachtete jedoch auch ALMKVIST bei Anstellung der Pfeifferschen Immunitätsreaktion (Injektion von lebenden Diphtheriebazillen mit Immunserum in die Bauchhöhle des Kaninchens) in dem frischen peritonitischen Exsudat außer Leukozyten ziemlich viele Lymphozyten, deren frühzeitiges Auftreten er nur durch die Annahme chemotaktischer Eigenschaften und aktiver Emigrationsfähigkeit erklären zu können glaubte. Ferner gelang es WOLFF und v. TORDAY, mit Tetanus- und mit Diphtherietoxin bei Maus und Meerschweinchen ein Lymphozytenexsudat im Peritoneum zu erzeugen. Nach ihren Versuchen verlaufen die Lymphozytose und Leukozytose bei den einzelnen Tierspezies verschieden. Die Maus ist ein stark zu Lymphozytose hinneigendes Tier, bei welchem auch durch Stoffe, die beim Meerschweinchen Polynukleose bedingen, Lymphozytose erzeugt wird. PRÖSCHER stellte fest, daß bei Fröschen und Fischen die Lymphozyten denselben chemotaktischen Reizen (Bakterienproteinen und Toxinen) folgen, wie bei den Warmblütern die neutrophilen Zellen. — COENEN studierte den Ablauf der Entzündungserscheinungen an der Aleuronatpleuritis des Kaninchens. Im Exsudat dieser sterilen eiterigen Pleuritis fanden sich als überwiegender Bestandteil die sogenannten pseudoeosinophilen Zellen, außerdem wahre eosinophile Zellen, Lymphozyten, vereinzelte Mastzellen, abgelöste und nekrotische Endothelien; schon zwei Stunden nach der Aleuronateinspritzung beginnt die Emigration der Leukozyten, die ihren Höhepunkt nach 48 Stunden erreicht.

Die konstante Abwesenheit von pseudoeosinophilen Polynukleären in den serösen Höhlen des Meerschweinchens (s. S. 14) veranlaßte NOBÉCOURT et BIGARD[154]), das Schicksal dieser Elemente zu studieren, wenn sie in diese Höhlen eingedrungen sind: Durch subkutane Injektion von Peptonbouillon wurde eine intraperitoneale Polynukleose erzielt. Bereits nach 24 Stunden zeigten die Polynukleären degenerative Veränderungen, die in den folgenden Tagen zunahmen: 1. Fragmentation des Kerns und entweder Lösung der Granulationen oder unregelmäßige Verteilung der Granula im Protoplasma (Entstehung von Pseudolymphozyten); 2. andere Polynukleäre quellen auf, der Kern wird blaß, die Zelle platzt; 3. andere Polynukleäre werden von Mononukleären aufgenommen. Unter denselben experimentellen Bedingungen beobachtet man eine bedeutende Abnahme der Eosinophilen, die in der gleichen Weise degenerieren.

HÖLSCHER fand bei intraperitonealen Infektionsversuchen mit Tuberkelbazillen und anderen säurefesten Bazillen, daß bei beiden Bakterienarten im Anfang die polynukleären Leukozyten überwogen; nach 20 Stunden waren diese bei den echten Tuberkelbazillen nahezu verschwunden und durch „Endothelzellen" verdrängt, die größtenteils mit Bakterien überladen waren. Bei den Pseudotuberkelbazillen blieben auch später die polynukleären Leukozyten vorherrschend.

Sehr eingehende Untersuchungen über die in den ersten 24 Stunden der Pleuritis auftretenden Exsudatzellen verdanken wir HELLY[87]). In Übereinstimmung mit anderen Autoren kommt er zu dem Schlusse, daß während der ersten 24 Stunden eine aktive Beteiligung der fixen Gewebselemente an der Bildung der eigentlichen Exsudatzellen auszuschließen sei und daß die Exsudatzellen sämtlich aus den weißen Blutkörperchen entstehen. Im Vorder-

grunde der Erscheinungen stehen zweifellos, wenigstens anfänglich, die polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten, sie sind bei weitem in der Überzahl; in zweiter Linie folgen die mononukleären Zellen, und zwar hauptsächlich diejenigen größeren Kalibers, während die kleineren Lymphozyten und die eosinophilen Leukozyten die Rolle untätiger Zuschauer zu spielen scheinen. Die amphophilen Leukozyten zeigen phagozytäre Eigenschaften gegenüber kleinen Fremdkörpern und Bakterien, die Lymphozyten können phagozytäre Wirkungen gegenüber Leukozyten und anderen Körperzellen, sowie auch gegenüber Fremdkörpern und Bakterien entfalten (Mikrophagen und Makrophagen nach METSCHNIKOFF). Besonders gründlich studierte HELLY die degenerativen Veränderungen, welche die Exsudatzellen unter dem Einflusse der Infektionserreger (innerhalb der ersten 24 Stunden nach intrapleuraler Injektion von Bakterienkulturen) erleiden; und er konnte dabei eine Reihe von Unterschieden je nach der Art des Infektionserregers feststellen. So zeigten nach intrapleuraler Impfung von Staphylokokken die amphophilen polymorphkernigen Leukozyten des Kaninchens vorwiegend das Bild der „blasigen Degeneration", wie VAN DE VELDE und DENYS, NEISSER und WECHSBERG den Vorgang der Quellung von Zelleib und Kern genannt haben. Nach Injektion von Diphtheriebazillen sah man neben anderen degenerativen Veränderungen häufig eine einfache Schrumpfung der Zellen mit Pyknose des Kerns, nach der Injektion von Pneumoniebazillen hauptsächlich eine Vakuolisierung des Protoplasmas der Leukozyten; bei Streptokokkeninfektion war eine Schrumpfung des Protoplasmas mit Degeneration des Kerns durch Karyorrhexis und Pyknose ebenso häufig wie die Degeneration durch Kern- und Protoplasmaquellung. Dabei fanden sich ebenso wie bei der Milzbrandinfektion zahlreiche gut erhaltene eosinophile Zellen, die offenbar bei weitem nicht so sehr durch die Bakterien geschädigt wurden, wie die neutrophilen Leukozyten. Die durch Injektion von Tuberkelbazillen erzielten Veränderungen zeigten eine weitgehende Ähnlichkeit mit den nach Staphylokokkenwirkung beobachteten: es überwogen die neutrophilen Leukozyten mit Quellungserscheinungen; viel geringer war die Zahl der im ganzen verkleinerten Leukozyten mit karyorrhektischen bzw. pyknotischen Kernen; die Beteiligung der mononukleären Zellen war schwächer als nach Staphylokokkeninfektion; sehr spärlich waren die kleinen Lymphozyten, die eosinophilen Zellen und die Pleuraendothelien vertreten. Für die ausschließlich tuberkulöse Natur dieser Exsudate glaubt HELLY einstehen zu können, zur Erklärung des Widerspruchs mit den sonstigen Ergebnissen der Zytodiagnose weist er auf das höchst akute Stadium der Erkrankung hin. Trotz dieser Ähnlichkeiten im mikroskopischen Bilde zwischen zwei offenbar ganz verschiedenartigen Infektionskrankheiten sprach der Verfasser die (meines Erachtens auch durchaus begründete) Vermutung aus, daß man vielleicht aus der Beobachtung der verschiedenen Degenerationsformen der Leukozyten ein in bescheidenem Maße verwendbares differentialdiagnostisches Hilfsmittel gewinnen könnte. Dagegen erklärte er den Versuch französischer Autoren, für bestimmte Infektionen charakteristische zelluläre Zusammensetzungen der Exsudate aufzustellen und darauf eine diagnostische Methode, die Zytodiagnostik, aufzubauen, für nicht durchführbar: typische Exsudatformeln seien nicht daraus abzuleiten, da sich sogar innerhalb der Versuchsreihe mit einem und demselben Bakterienstamm individuell die Zusammensetzung und der Formenreichtum der Exsudatzellen ändere. Demgegenüber ist zu betonen, daß die Erfahrungen HELLYs sich nur auf die akute infektiöse Pleuritis unter den Bedingungen eines Tierversuches erstreckten und daß sie nur das Verhalten der Exsudatzellen in den ersten 24 Stunden betrafen. Die dabei erhobenen Befunde konnten gewiß nicht die Berechtigung geben, die Ergebnisse der zahlreichen zytologischen Untersuchungen an menschlichen Exsudaten in Abrede zu stellen.

Was die Ursache der an den Leukozyten beobachteten degenerativen Veränderungen betrifft, so sind diese nach den Untersuchungen von VAN DE VELDE, DENYS und HELLY

wahrscheinlich auf Toxinwirkungen zurückzuführen. In aseptischen, durch steriles Aleuronat erzeugten Exsudaten konnte HELLY die Leukozyten durch Bakterienfiltrate in spezifischer Weise verändern, und durch spezifische Immunisierung ließ sich diese Schädigung verhindern.

d) Die Pleuraergüsse mechanischen, bzw. nicht infektiösen Ursprungs.

Diese von WIDAL und RAVAUT aufgestellte Gruppe der mechanischen Ergüsse, die ursprünglich nur die Ergüsse der Herz- und Nierenkranken, d. h. die eigentlichen Transsudate umfaßte, wurde im Laufe der Zeit immer mehr erweitert. Zunächst wurden dazu auch die Folgeerscheinungen der sekundären Reizungen gerechnet, welchen diese hydropischen Ergüsse unterworfen sein können. Dann aber wurden auch alle jene Ergüsse mit einbegriffen, welche sich von Anfang an infolge einer mechanischen oder unbekannten chemischen Reizung der Serosa entwickeln (Ergüsse nach traumatischen Schädigungen, im Gefolge von Neubildungen u. a.). Schließlich wurden unter den mechanischen Ergüssen alle diejenigen verstanden, die ihre Entstehung nicht einer infektiösen Ursache verdankten: es gehörten dazu also alle „pleurésies en apparence aseptiques" [RAVAUT[179]]. Es war natürlich, daß durch diese Erweiterung der Gruppe die zytologische Formel viel komplizierter werden mußte, als sie ursprünglich von WIDAL und RAVAUT angegeben war. Immerhin blieb auch dieser erweiterten Gruppe eine gemeinsame zytologische Eigenschaft erhalten, die WIDAL als das Charakteristikum der mechanischen Ergüsse bezeichnet hatte, nämlich der reichliche Gehalt an Endothelzellen, insbesondere in Form von zusammenhängenden Verbänden, in Form der sogenannten „Placards" (des cellules endothéliales).

1. Die Pleuraergüsse der Herz- und Nierenkranken.

Die erste interessante Abweichung von der einfachen Endothelialformel fanden BARJON et CADE[15]) bei den Pleuraergüssen von Herzkranken mit Lungeninfarkten: der Erguß der Infarktpleuritis war durch Fibrin- und Zellreichtum und durch großen Gehalt an polynukleären Leukozyten ausgezeichnet. Die Veränderung der Formel

kann unter dem Einfluß eines Infarktes sehr rasch eintreten; zu den Endothelien und Lymphozyten können bis zu 95% Polynukleäre hinzukommen; trotzdem bleiben die Ergüsse serofibrinös und können rasch heilen. Die Erscheinungen sind so charakteristisch, daß man nicht selten allein auf Grund der zytologischen Untersuchung der Pleuraflüssigkeit eines Herzkranken (ohne irgendwelche klinischen Zeichen) die Diagnose auf einen Lungeninfarkt stellen kann.

Denselben Autoren verdanken wir nun auch sehr eingehende und grundlegende Untersuchungen über die übrigen Pleuraergüsse der Herz- und Nierenkranken, über die sie im Jahre 1902 in einer sehr lehrreichen zusammenfassenden Arbeit [19]) berichteten. Sie teilen die Ergüsse der Herz- und Nierenkranken nach ihrer zellulären Zusammensetzung in drei verschiedene Gruppen ein, die freilich durch Grenzfälle verbunden sind:

1. type: Epanchement mécanique simple (formule mécanique). Die Flüssigkeit ist meist klar, bisweilen leicht blutig; der spärliche Bodensatz besteht aus roten Blutkörperchen in wechselnder Menge und wenig zahlreichen kernhaltigen Zellen; unter diesen: Endothelien 60—80, Lymphozyten 20—40, kleine Mononukleäre 4—5, Polynukleäre 1—2%. Die Polynukleären und kleinen Mononukleären können ganz fehlen. Bisweilen machen die Endothelzellen fast die Gesamtheit der Zellen aus, in anderen Fällen überwiegen die Lymphozyten. Das Charakteristische dieser Formel ist also: constance, abondance et le plus souvent prédominance des cellules endothéliales, peu ou pas de polynucléaires.
2. type: Epanchement congestif ou inflammatoire (formule congestive).

   Die Flüssigkeit ist oft hämorrhagisch, gewöhnlich reich an Zellen, und zwar besonders an Polynukleären. Die Ursache ist meist eine Congestion pulmonaire. Neben den Polynukleären, die 20—95% ausmachen, findet man eine wechselnde Zahl von Endothelien und bisweilen einige Lymphozyten. Also: richesse en polynucléaires, associés le plus souvent aux cellules endothéliales.

3. type: Formule mixte: Die Endothelzellen überwiegen, die Lymphozyten erreichen 20—30, die Polynukleären 10—20 %. Das ist die am häufigsten beobachtete Formel, sei es, daß sie von Anfang an „mixte" ist oder daß sie sich erst im Verlaufe der Entwicklung der Krankheit einstellt.

Während die Forscher den einzelnen Zellelementen (auch den Endothelzellen) jegliche pathognomonische Bedeutung absprechen, messen sie den verschiedenen Formeln einen nicht geringen diagnostischen Wert bei: Ebenso wie es unbestreitbar ist, daß eine klare helle zitronenfarbene, wenig koagulierbare Flüssigkeit, die eine sehr kleine Zahl von Zellen, und zwar fast nur Endothelzellen und einige Lymphozyten enthält, für Hydrothorax infolge von Herz- oder Nierenleiden spricht (nur in sehr seltenen Fällen kommt im Hydrothorax ein so bedeutendes Überwiegen von Lymphozyten vor, daß die zytologische Diagnostik schwankend werden kann), so halten die Verfasser es auch für sicher, daß das Vorhandensein einer großen Zahl von Zellen, die besonders von reichlichen Endothelplacards gebildet werden und mit einer wechselnden Zahl von Lymphozyten und von Polynukleären vermischt sind, für einen Erguß bei einem Herz- oder Nierenkranken spricht. Dieser gemischten Formel schreiben die Autoren eine große diagnostische Bedeutung zu, doch wollen sie nicht so weit gehen, sie für absolut pathognomonisch zu erklären, da bisweilen reichliche Endothelzellen zusammen mit Polynukleären auch im Beginn der Pleuratuberkulose vorkommen. Die viel schwierigere Unterscheidung von den Ergüssen im Gefolge von Neoplasmen wird merkwürdigerweise nicht erwähnt. Immerhin warnen die Forscher davor, allzu große Ansprüche an die Zytologie zu stellen: „Sie ist kein untrügliches diagnostisches Verfahren, sondern soll nur ein Hilfsmittel der klinischen Untersuchung sein. Bei den Pleuraergüssen der Herz- und Nierenkranken fördert aber die Zytologie nicht nur die Erkennung des krankhaften Zustandes, von dem der Erguß herrührt, sondern sie erlaubt auch Schlüsse auf den Zustand der Lunge: und zwar ist es der Gehalt an Polynukleären, welcher, wenn er sich in bescheidenen Grenzen hält, gewöhnlich eine leichte Kongestion an-

zeigt; wenn er aber überwiegt, fast mit Sicherheit einen Infarkt anzunehmen gestattet."

2. Traumatische und andere mechanische Ergüsse.

Die Ergebnisse und Schlüsse von BARJON et CADE in bezug auf das zytologische Verhalten der hydropischen Ergüsse sind von keiner Seite widerlegt worden; SAMELE[197]) konnte ihnen auf Grund eigener Erfahrung hinzufügen, daß Polynukleose bei Nephritis für die toxische (urämische) Natur der betreffenden Exsudate spricht. BEAUFUMÉ u. a. stellten fest, daß man auch die bekannten einseitigen (meist rechtsseitigen) Pleuraergüsse bei Herzkranken nach ihrem zytologischen Verhalten in einfachen Hydrothorax und in entzündlichen Erguß infolge Infarkt oder anderer Lungenreizung unterscheiden könne.

Eine gewisse Modifikation aber müssen zweifellos die Anschauungen von BARJON et CADE über die allgemeine differentialdiagnostische Bedeutung der von ihnen festgestellten zytologischen Formeln erfahren. Daß ein geringer Gehalt an Formelementen mit einem relativ großen Reichtum an Endothelzellen für einen einfachen Hydrothorax spricht, ist ohne weiteres anzuerkennen (v. KETLY und v. TORDAY, STASSEWITSCH, KUSCHEW, KÖSTER, JANSEN), ebenso daß spärliche endotheliale Elemente an sich keinen diagnostischen Wert haben. Wie steht es nun aber mit den zellreichen Ergüssen, die eine große Zahl von Endothelien enthalten? Man erkannte immer mehr, daß reichlicher Zellgehalt mit Reichtum an Endothelien nicht nur eine Eigentümlichkeit mancher hydropischer Ergüsse sei, sondern daß ein sehr ähnlicher zytologischer Befund auch bei den Ergüssen im Gefolge von Neubildungen, ferner bei den Ergüssen nach traumatischen Schädigungen und nach anderen „mechanischen" Einwirkungen vorkommen [NAUNYN, LEWKOWICZ[121]), SAMELE[197])].

Was die traumatische Pleuritis betrifft, so beobachtete SACQUÉPÉE in einem traumatischen Hämatothorax ein rasches Ansteigen der Zahl der weißen Blutkörperchen, während die Zahl der roten immer mehr sank, ohne daß es zur Koagulation des Blutes gekommen

wäre. Am 34. Tage fanden sich noch zahlreiche weiße Blutkörperchen, und zwar insbesondere Lymphozyten und eosinophile Zellen, außerdem Endothelzellen. KÖSTER fand in einem Falle von Rippenfraktur in dem pleuralen Erguß zahlreiche Endothelien und Lymphozyten, spärliche Polynukleäre. — BERGEAUD, der sich eingehend mit den verschiedenen Wegen der Resorption des Blutes beschäftigte, führte die letztere teils auf Lösung der Blutkörperchen und des Hämoglobins, teils auf Aufnahme der Blutkörperchen durch phagozytäre Endothelien zurück (cellules endothéliales hématomacrophages).

Zu der mechanischen Pleuritis zählen die Franzosen [RAVAUT[179]), DESCOS] auch die pleuritischen Reizungen durch eine Erkrankung der Nachbarschaft (pleurésies par lésions de voisinage): So fand RAVAUT bei einem Fall von Leberabszeß eine serofibrinöse Pleuritis, die Placards, Lymphozyten und ziemlich viel Polynukleäre enthielt. Es ist natürlich, daß derartige Erkrankungen, wenn sie, wie hier, infektiös-toxischen Ursprungs sind, der infektiösen Pleuritis sehr nahe stehen. Auf das sehr bemerkenswerte zytologische Verhalten dieser Fälle werde ich unten zurückkommen.

Die klinisch wichtigste Gruppe der sogenannten mechanischen Ergüsse sind zweifellos die im Gefolge von Neubildungen auftretenden Flüssigkeitsansammlungen, die zugleich auch die größten diagnostischen Schwierigkeiten bereiten können.

3. Die Pleuraergüsse im Gefolge von Neubildungen.

Wie oben (S. 3—5) dargelegt, waren es die sich an die Entwicklung maligner Neubildungen anschließenden serösen und hämorrhagischen Ergüsse, deren Zellgehalt zuerst das Interesse der Kliniker erweckte. Bereits seit mehreren Jahrzehnten hat man mit Erfolg auf spezifische Geschwulstelemente in diesen Ergüssen gefahndet und gleichzeitig den Versuch unternommen, charakteristische Eigenschaften an den gefundenen Geschwulstzellen festzustellen und zu beschreiben. Die wichtigsten Arbeiten, die über diese Fragen bis zum Jahre 1900 erschienen sind, habe ich oben angeführt. Von dem mächtigen Impuls, den das zytologische Studium der serösen Ergüsse durch WIDAL empfing, sind nun gerade die im Gefolge von

Neubildungen auftretenden Ergüsse am wenigsten berührt worden; die Zahl der auf diesem Gebiete seit dem Jahre 1900 mitgeteilten Beobachtungen ist unverhältnismäßig gering und die Erkennung der in den Ergüssen vorkommenden Geschwulstzellen ist nicht wesentlich gefördert worden. Über einzelne Fälle, in denen der Nachweis der Karzinomzellen in der Pleuraflüssigkeit gelang, wurde von RAVAUT[179]), BARJON et CADE[17]), SORGO, LORTAT-JACOB et BARTHÉLEMY, RONDEAU, MONNIER, NATTAN-LARRIER, KÖSTER und LENHARTZ[115]) berichtet; LABBÉ, DE LILLE et AGUINET glaubten ähnliche große Zellen bei einer neoplastischen Pleuritis als Sarkomzellen ansprechen zu dürfen; ERBEN[65]) beschrieb auf Grund des zytologischen Befundes (ohne Obduktion) einen Fall von „primärem Endothelioma pleurae". Die Autoren stimmen darin überein, daß die Karzinomzellen durch ihr beträchtliches Volumen, ihre unregelmäßige Form, durch Reichtum des Protoplasmas an Vakuolen, an Fettkörnchen und an anderen Zelleinschlüssen, und besonders durch den Charakter des Kerns, welcher immer sehr groß und mit einem oder mehreren großen Nukleolen versehen ist, ausgezeichnet sind und in manchen Fällen sicher von Endothelien zu unterscheiden sind. Wesentlich Neues enthalten diese Angaben nicht. Mindestens ebenso schwierig wie die Unterscheidung der Karzinomzellen von den Endothelien kann die Unterscheidung der Sarkomzellen von den Lymphozyten sein in den freilich seltenen Fällen von kleinzelligen Rundzellensarkomen der Pleura; der Chromatingehalt der Kerne, der bei den Geschwulstzellen im ganzen geringer ist als bei den Lymphozyten, dürfte da ebenso wie die Farbreaktion des Protoplasmas zu beachten sein. Man muß gestehen, daß ein wirklich pathognomonisches Kennzeichen der Tumorzellen bisher nicht gefunden wurde, und es wird immerhin noch Fälle geben, in denen eine zuverlässige Entscheidung über die Natur der Zellen nicht getroffen werden kann. Dazu kommt nun aber noch eine weitere Schwierigkeit für die Diagnose des Neoplasmas, nämlich die Tatsache, daß sich in manchen der Ergüsse überhaupt keine Geschwulstzellen vorfinden, weil die Tumorelemente entweder nicht in die Flüssigkeit abgestoßen werden oder weil sie darin sehr rasch zugrunde gehen.

Es war daher gerechtfertigt, noch nach anderen Zeichen in der zellulären Zusammensetzung der Ergüsse zu forschen, die möglicherweise für die Entwicklung eines Tumors charakteristisch sein könnten. Die Ergebnisse der zytologischen Untersuchung in dieser Hinsicht sind aber bisher wenig befriedigend.

Den pathologischen Anatomen war die Wucherung der Endothelien der serösen Höhlen bei sekundärer Karzinomentwicklung schon länger bekannt; und es waren insbesondere von BORST[37]) die prinzipiellen Unterschiede zwischen den destruierend vordringenden Karzinomzellen und den an den Vorgängen der Restitution teilnehmenden proliferierenden Endothelien betont worden. Es war daher zu erwarten, daß ein Reichtum an Endothelien eine konstante Eigenschaft der Ergüsse bei Neubildungen sein würde. Bei zytologischen Untersuchungen [LEWKOWICZ[121]), DUCROS u. a.] ist dies denn auch häufig bestätigt worden; lag doch die hauptsächlichste Schwierigkeit für die Diagnose der Geschwulstzellen in der Möglichkeit der Verwechslung mit den so häufig vorhandenen gewucherten Endothelien. Nachdem es sich nun aber, wie ich in den vorhergehenden Kapiteln dargelegt habe, herausgestellt hat, daß die Endothelzellen ein regelmäßiger Bestandteil aller hydropischen Ergüsse sind (was übrigens den pathologischen Anatomen auch nicht überraschend war, vgl. darüber BORST[37]), S. 10—12) und daß sie außerdem auch in den relativ harmlosen Ergüssen nach traumatischen und anderen mechanischen Einwirkungen in reichlicher Menge vorkommen können, ist das Symptom der „Endotheliose“ eines Ergusses natürlich nur noch mit großer Vorsicht für die Diagnose der neoplastischen Natur zu verwerten. Trotzdem glaube ich auf Grund des Literaturstudiums und eigener Erfahrung sagen zu können, daß der Nachweis eines großen Gehaltes an endothelialen und ähnlichen Zellen in nicht seltenen Fällen, wo eine direkte Feststellung von Geschwulstzellen unmöglich ist, ein wertvolles diagnostisches Kriterium darstellt; und zwar ist die diagnostische Bedeutung des Symptoms naturgemäß um so größer, je sicherer man nach dem Krankheitsverlaufe und nach den übrigen

Beobachtungen die oben genannten anderen Entstehungsarten der mechanischen Ergüsse ausschließen kann. Dagegen ist die diagnostische Verwertung außerordentlich schwierig oder unmöglich in den Fällen, in denen Kombinationen von Neubildungen mit Herz- und Nierenstörungen oder mit traumatischen oder sonstigen lokalen Einwirkungen in Betracht gezogen werden müssen. Die mir freilich nur in einem Referat zugängliche Angabe von SORGO, daß „Zellreichtum" bei Vorhandensein einer rein serösen Flüssigkeit für ein sekundäres Karzinom spreche, ist meines Erachtens zu unbestimmt.

Ebenso wie den Endothelien ist auch dem Mischverhältnis der leukozytären Zellen in den Geschwulstergüssen eine diagnostische Wichtigkeit zugesprochen worden, aber zweifellos mit weit weniger Recht: man kann fast sagen, daß alle Behauptungen in dieser Richtung sich bisher als irrig erwiesen haben. So fanden BARJON et CADE[16]) in 2 Fällen (mit Karzinomzellen) keine Leukozyten; NATTAN-LARRIER neben Karzinomzellen wenig Endothelien, Polynukleäre und Lymphozyten; MILIAN dagegen zählte in einem hämorrhagischen Erguß bei karzinomatöser Pleuritis (ohne Tumorzellen) 55% Polynukleäre, 45% Lymphozyten und einige Endothelien. LEWKOWICZ[121]) nahm an, daß in der Regel Endothelialformel bestehe und daß ein Übergang in polynukleäre oder lymphozytäre Formel nur bei sekundärer entzündlicher Reizung eintrete. Während NATTAN-LARRIER gerade die Abwesenheit von Eosinophilen betonte, beobachtete ERBEN[65]) in seinem Falle von primärem Pleuraendotheliom eine ausgesprochene Eosinophilie pleurale (siehe unten!). Vorläufig sind aus diesen widersprechenden Befunden keine Schlüsse zulässig. Die zelluläre Zusammensetzung hinsichtlich der verschiedenen Leukozytenarten wechselt offenbar sehr.

e. Die Pleura-Ergüsse infolge nicht tuberkulöser, chronischer Entzündungen, insbesondere infolge von syphilitischer Infektion.

Es ist von einigen Autoren behauptet worden, daß die Lymphozytose lediglich ein Zeichen der Chronizität der Erkrankung sei und daß alle chronischen oder chronisch gewordenen Entzündungen mit

Lmphozytose einhergingen. Insbesondere sollten auch die akuten Entzündungen, wenn sie in Heilung übergehen, ein Stadium der Lymphozytose aufweisen (LEWKOWICZ[121]), KÖSTER). Diese Schlüsse, die anscheinend aus den am Liquor zerebrospinalis, namentlich bei der epidemischen Zerebrospinalmeningitis, gemachten Erfahrungen abgeleitet wurden, sind, soviel ich nach der Literatur und nach eigener Erfahrung beurteilen kann, für die Pleuraergüsse keineswegs hinlänglich begründet worden.

Vielmehr hat man meines Erachtens vorläufig nicht nur bei akut beginnenden Pleuritiden, sondern auch bei den sich mehr schleichend entwickelnden Formen bezw. bei den erst in einem späteren Stadium zur Beobachtung kommenden Fällen, wenn die Ergüsse eine reine Lymphozytose (ohne Endothelien) zeigen, alle Veranlassung, die tuberkulöse Ätiologie für die weitaus wahrscheinlichste zu erklären.

Immerhin scheint es zum mindesten eine, freilich seltene Form von chronischer nicht tuberkulöser Pleuritis mit Lymphozytose zu geben, die man gelegentlich in den Kreis der diagnostischen Erwägungen ziehen muß, und zwar ist das die syphilitische Pleuritis. So beobachteten ANGHELOVICI et JOAN JIANU 4 Fälle von Pleuritis während des Sekundärstadiums der Lues mit serösem Exsudat und Lymphozytose. Durch ihren fieberlosen Verlauf, ihre Schmerzlosigkeit und rasche Heilbarkeit unter dem Einfluß der Quecksilberbehandlung war die Zugehörigkeit dieser Pleuritiden zu der spezifisch syphilitischen Form, wie sie zuerst von CHANTEMESSE et WIDAL*) beschrieben worden ist, ziemlich sicher gestellt. WIDAL et RAVAUT[240]) fanden dagegen in einem Falle von syphilitischer Pleuritis eine ganz andere zelluläre Zusammensetzung, nämlich 35 % Endothelien; 22 % Lymphozyten; 37 % große mononukleäre Eosinophile und 6 % mononukleäre Neutrophile. Es war dies der einzige Erguß, in dem die Forscher derartige große einkernige granulierte Zellen, eosinophile und neutrophile Myelozyten, beobachteten, und sie glaubten

*) Société des hôpitaux, 1891.

darin ein neues Argument für den spezifischen Ursprung dieser syphilitischen Pleuritiden erblicken zu dürfen.

Ferner muß man bei hochgradiger Lymphozytenanhäufung auch an die Möglichkeit einer Allgemeinerkrankung des lymphatischen Systems denken. So hat SIGNORELLI [206]) zwei Fälle von lymphomatöser Pleuritis beschrieben, deren Ätiologie „ebenso wie die der lymphomatösen Prozesse überhaupt" dunkel blieb.

f) Einige besondere histologische Erscheinungen in pleuritischen Ergüssen.

1. Das reichliche Auftreten von eosinophilen Zellen („Eosinophilie pleurale").

Die eigentümliche Erscheinung einer beträchtlichen Anhäufung von eosinophilen Zellen in Pleuraergüssen war bereits im Jahre 1896 von AUCHÉ et CARRIÉRE in einem Falle von hämorrhagischer tuberkulöser Pleuritis beobachtet worden. Seitdem WIDAL et RAVAUT (s. S. 8) die Aufmerksamkeit darauf gelenkt hatten, ist eine ziemlich große Anzahl dieser immerhin seltenen Fälle beschrieben, aber trotz aller Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, die Ursache und die Bedeutung des Symptoms aufzuklären.

In geringerer Menge (1—5 % sämtlicher Leukozyten) werden die eosinophilen Zellen in sehr vielen Ergüssen, insbesondere auch bei den primären Pleuratuberkulosen, angetroffen. BARJON et CADE [22]) unterschieden diese Eosinophilie relative von der Eosinophilie vraie, bei welcher der Gehalt an eosinophilen Zellen das gewöhnlich vorhandene Mengenverhältnis bedeutend übertrifft und mindestens 10 % beträgt. In dem am stärksten ausgesprochenen Falle machten die Eosinophilen 74 % der weißen Zellen aus. Die Natur der Pleuritiden, in denen die Eeosinophilie beobachtet wurde, war nun ungemein verschieden. In den 5 Fällen von BARJON et CADE [22]) handelte es sich um eine Pleurésie a frigore, um 2 Fälle von Hydrothorax bei Herzkranken, um eine Congestion pleuro-pulmonaire und um eine echte rheumatische Pleuritis im Verlauf eines Gelenkrheumatismus. In 9 Fällen von BURNET lag dem Erguß zweimal Nephritis, einmal

ein akuter Gelenkrheumatismus, zweimal Tuberkulose, einmal Lungengangrän zugrunde, und dreimal blieb die Ursache unklar. SACQUÉPÉE beobachtete Eosinophilie in einem traumatischen Hämothorax, VARGAS-SUAREZ in einem Stauungserguß und in einem rheumatischen Erguß, ERBEN[65]) in dem oben erwähnten Falle von primärem Pleuraendotheliom. Schien somit bei dieser Vielfältigkeit der Krankheitsursachen eine diagnostische Verwertung der pleuralen Eosinophilie ausgeschlossen, so glaubten BARJON et CADE das Symptom wenigstens für die Prognose ausnützen zu können; sie gewannen den Eindruck, daß die Eosinophilie sich namentlich in den Pleuritiden mit geringem, sich nicht wiederholendem Erguß einstelle, und daß der Ausgang der Fälle mit Eosinophilie immer ein günstiger sei. Sie sprachen daher die Vermutung aus, daß die Eosinophilie pleurale stets die Prognose der Heilung stütze, und daß sie bei der Tuberkulose ein Zeichen der abgeschwächten Infektion sei.

Darin sind alle Autoren einig, daß die pleurale Eosinophilie eine lokale Eosinophilie ist: in manchen Fällen ist sie von einer geringen Eosinophilie des Blutes begleitet, in anderen nicht. Die Bildung der Eosinophilen findet jedenfalls nicht am Orte des Reizes, sondern im Knochenmark statt. Auch nach BURNET ist die Eosinophilie ein Ausdruck einer abgeschwächten Infektion oder Intoxikation; oft ist es nur eine vorübergehende Erscheinung in der Entwicklung des Ergusses, und es liegt dann das Stadium der Eosinophilie zwischen dem Stadium der Polynukleären und dem der Lymphozyten. BIBERGEIL[32]) führte die Eosinophilie in Ergüssen längeren Bestehens auf chemotaktische Anlockung durch Zerfallsprodukte der Endothelzellen zurück. VARGAS-SUAREZ sprach die Vermutung aus, daß der Sauerstoffmangel der Kranken eine Rolle dabei spiele. Aber das Problem der Entdeckung der wahren Ursachen der Eosinophilie pleurale war auch damit nicht gelöst. WIDAL et BURNET berichteten noch über einen seltsamen Fall von langer Persistenz der Bluteosinophilie nach pleuraler Eosinophilie. Sie verfolgten $2^1/_2$ Jahre lang einen Kranken, bei dem sie im Verlauf einer Nephritis einen Pleuraerguß beobachtet hatten, dessen Leukozytenformel bis 68% Eosinophile aufwies, während im Blut 19% Eosinophile gezählt wurden. Der

Pleuraerguß kam bald zur Ausheilung; die Eosinophilie des Blutes aber hat die lokale Eosinophilie, deren Folge sie offenbar war, bereits etwa 30 Monate überdauert, trotz ausgezeichneten Wohlbefindens und mangels jeglicher Störungen.

2. Das Vorkommen von Mastzellen.

Das Vorkommen von Mastzellen in Pleuraexsudaten ist durchaus keine Seltenheit, namentlich in älteren Exsudaten sind sie fast regelmäßig zu finden. WOLFF[252]) beobachtete in einem pleuritischen Exsudat eine große Zahl von Mastzellen und Lymphozyten und sprach die Vermutung aus, daß hier ein chemotaktisches Agens gleichzeitig Mastzellen und Lymphozyten zur Auswanderung veranlaßt habe. Dagegen vertrat BIBERGEIL[33]) die Anschauung vom histogenen Ursprung der Mastzellen, die er als ein Zeichen der Chronizität der Entzündungen ansah. Derselbe Autor wies später auf die Vergänglichkeit der Mastzellen und auf die Notwendigkeit einer raschen Fixierung der Präparate hin: wenn die Flüssigkeit lebenswarm zentrifugiert und untersucht werden konnte, so waren in allen Trans- und Exsudaten einzelne Mastzellen nachzuweisen.

Im Vorstehenden glaube ich die wichtigeren Beobachtungen, welche die ausgedehnte zytologische Bearbeitung der Pleuraflüssigkeit ergeben hat, gebührend gewürdigt zu haben. Die Zytologie der Pleuraergüsse ist weitaus am meisten gefördert und kann derjenigen der übrigen serösen Höhlenflüssigkeiten als Beispiel vorangestellt werden. Von der Zytologie der Ergüsse der anderen serösen Höhlen wird eine wesentlich kürzere Schilderung genügen.

3. Die Ergüsse des Herzbeutels.

Da die Erkrankungen des Herzbeutels, welche den (hier nicht ganz ungefährlichen) Eingriff einer Punktion erfordern, sehr selten sind, so ist es natürlich, daß die Erfahrungen über die Zytologie der perikardialen Ergüsse gering sind. Die Ergebnisse der wenigen bisher angestellten Untersuchungen stimmen im ganzen gut mit den bei der Pleura erhaltenen überein. So fand RENDU in dem

mit gutem Erfolge punktierten Exsudat einer tuberkulösen Perikarditis neben zahlreichen roten Blutkörperchen eine große Menge von einkernigen Zellen, wenig polynukleäre und endotheliale Zellen. WEILL et DESCOS fanden bei einer scheinbar rheumatischen, durch die Sektion aber als tuberkulös erwiesenen Perikarditis ebenfalls eine typische Lymphozytose. In einem von KÖSTER mitgeteilten Falle von tuberkulöser Perikarditis enthielt das hämorrhagische Exsudat bei den zwei ersten Punktionen, die in der ersten Krankheitswoche bei relativ unbedeutendem Fieber gemacht wurden, neben zahlreichen roten Blutkörperchen und Lymphozyten eine etwas kleinere, immerhin ansehnliche Zahl von polynukleären Leukozyten; bei einer dritten Punktion im Beginn der zweiten Woche, also nach relativ kurzem Bestehen des Prozesses, waren die polynukleären Leukozyten verschwunden; Endothelien wurden nie nachgewiesen. Dies Verhalten gleicht also völlig dem, wie es bei den tuberkulösen Pleuritiden die Regel ist. Freilich scheint es auch bei der Tuberculosis pericardii Ausnahmen von der Regel zu geben, die vermutlich in bebesonderen, heute noch nicht ganz zu übersehenden Verhältnissen ihre Erklärung finden werden: So konnte KÖSTER in der hämorrhagischen Perikardialflüssigkeit bei einem Phthisiker neben Erytrozyten vorwiegend polynukleäre Leukozyten, spärliche Lymphozyten, keine Bakterien nachweisen; bei der Sektion zeigten die Blätter des Perikards allerdings keine tuberkulösen Veränderungen; da aber in der linken Lunge ausgebreitete käsige Pneumonien vorlagen, so glaubte KÖSTER die Perikarditis doch als tuberkulös ansehen zu müssen. BARJON et CADE[18]) zählten in einem Falle von doppelseitiger tuberkulöser Pleuritis und Perikarditis in der Perikardialflüssigkeit 97% polynukleäre Zellen, während die Pleuraflüssigkeit vorwiegend Lymphozyten und nur 6% Polynukleäre enthielt.

Was die akut infektiösen Perikarditiden betrifft, so haben PREISICH und FLESCH in zwei Fällen perikardiales „Exsudat" an der Leiche untersucht: „die Krankheitsprozesse, die einmal durch Pneumokokken einmal durch Streptokokken verursacht waren, waren ganz frisch"; in dem einem Fall fanden sich ausschließlich Endothelzellen, in dem anderen außer Endothelzellen zahlreiche Lymphozyten. Nach

diesen Befunden erscheint es mir sehr zweifelhaft, ob es sich hier wirklich um reaktive Vorgänge infolge der Infektion gehandelt hat; eine postmortale Infektion der Ergüsse ist wohl viel wahrscheinlicher. Ebensowenig kann ich den von PATELLA[161]) kurz erwähnten 2 Fällen von Pericarditis diplococcica mit Lymphozyten eine prinzipielle Bedeutung beimessen. Diese Beobachtungen bedürfen entschieden weiterer Nachprüfung. Vorläufig darf man auf Grund der Erfahrungen der pathologischen Anatomen wohl annehmen, daß die akut infektiösen Exsudate auch im Perikard vorwiegend aus polymorphkernigen Leukozyten bestehen.

Die hydropischen Ergüsse des Perikards, die intra vitam kaum jemals zur Untersuchung gelangen, dürften sich ebenfalls ganz ähnlich wie die entsprechenden Pleuraergüsse verhalten. DOPTER et TANTON haben bei einem Nierenkranken in dem Exsudat der „Pericardite brightique", bei der es sich anscheinend doch um eine urämische Reizung des Perikards gehandelt hat, eine gemischtzellige Formel, nämlich ausgesprochene Lymphozytose, mittleren Gehalt an Polynukleären und eine große Menge von Endothelzellen beobachtet.

4. Die Ergüsse der Bauchhöhle.

Die Ergebnisse der zytologischen Untersuchungen der peritonealen Ergüsse waren anfangs sehr wenig befriedigend. Die erhobenen Befunde waren zum Teil widersprechend, zum Teil so kompliziert und schwierig zu deuten, daß bis in die neueste Zeit dem zytologischen Studium der Bauchhöhlenflüssigkeiten jeder praktische (diagnostische) Wert abgesprochen wurde (DESCOS, WIDAL et RAVAUT[240]), GRENET et VITRY, v. KETLY und v. TORDAY u. a.). Bei einer kritischen Betrachtung der heute vorliegenden Literatur ist dieser Standpunkt nicht mehr aufrecht zu erhalten; und zwar ist es besonders das Verdienst von GILBERT et VILLARET und von CADE, durch Aufklärung der Ursachen einiger scheinbarer Widersprüche die Anerkennung der zytologischen Untersuchungsmethode für die peritonealen Ergüsse von neuem angebahnt zu haben.

a) Die Ergüsse bei der tuberkulösen Peritonitis.

Während die akut-infektiösen Prozesse durch ihren Reichtum an polymorphkernigen Leukozyten ausgezeichnet sind, ist die Formel der tuberkulösen Peritonitis eine vorwiegend lymphozytische. Neben den Lymphozyten sind stets rote Blutkörperchen im Exsudat enthalten in sehr verschiedener Menge, die übrigen zelligen Elemente sind in der Regel spärlich vertreten, am meisten noch die großen mononukleären Leukozyten, nächstdem die polynukleären Leukozyten, am wenigsten die Endothelzellen. So zählten TUFFIER et MILIAN [220]) in einem Kubikmillimeter eines tuberkulösen peritonitischen Exsudates 156 rote Blutkörperchen und 46 kernhaltige Zellen: unter diesen waren 78 % Lymphozyten und Mononukleäre, 11 % Polynukleäre, 8 % wahrscheinlich Endothelien, 3 % große Zellen mit zwei Kernen. Ebenso fanden ACHARD et LOEPER [5]) vorwiegend Lymphozyten und große Mononukleäre, DOPTER et TANTON, CZERNO-SCHWARZ und BRONSTEIN, GRENET et VITRY (in sechs Fällen) Lymphozyten und Erytrozyten, fast ohne andere Elemente. PREISICH und FLESCH fanden in zwei Fällen Lymphozyten in größter Zahl, nur wenig Endothelien und polymorphkernige Zellen; in zwei anderen Fällen dominierten große Lymphozyten, welche von Endothelien nicht mit Bestimmtheit unterschieden werden konnten. TARCHETTI et ROSSI stellten (ebenso wie im Beginn der Pleuritis) im Anfang der tuberkulösen Peritonitis ein Vorwiegen der Polynukleären fest, die später durch Mononukleäre verdrängt wurden. KÖSTER, der auch in einigen älteren Fällen von Peritonitis ein Vorwiegen von Polynukleären und von Endothelien gesehen zu haben glaubte, wurde von JANSEN der Vorwurf gemacht, daß er mononukleäre Leukozyten mit Endothelien verwechselt habe. Übrigens überwogen auch in der Mehrzahl der Fälle von KÖSTER (in neun von elf Fällen) die Lymphozyten. Nach CADE ist der geringe Gehalt an Endothelzellen und die fast konstante Abwesenheit von Plakards die charakteristischste Eigenschaft der reinen Formen von tuberkulöser Peritonitis; die Lymphozyten prävalieren (bisweilen bis 93 %), sind aber oft mit einer mehr oder

weniger beträchtlichen Zahl von polynukleären Leukozyten vergesellschaftet (in zwei Fällen bis 40 %).

b) Die peritonealen Ergüsse im Gefolge von Neubildungen.

Ist somit das zytologische Verhalten der tuberkulösen Exsudate ziemlich scharf gekennzeichnet, so fragt es sich nun, ob auf Grund der zytologischen Befunde eine Unterscheidung der tuberkulösen von anderen peritonealen Ergüssen möglich ist und zwar in erster Linie von den im Gefolge von Neubildungen auftretenden Ergüssen, die ebenso wie die tuberkulösen meistens eine hämorrhagische Beschaffenheit zeigen und auch nach ihren sonstigen klinischen Erscheinungen am leichtesten mit tuberkulösen verwechselt werden können. GRENET et VITRY verneinten diese Frage, sie erklärten, daß sie die lymphozytische Reaktion der Serosa peritonealis nicht als charakteristisch für Tuberkulose ansehen könnten, da sie sich auch beim Karzinom finde. GRENET et VITRY beobachteten nämlich unter sechs Fällen von Krebs des Peritoneums in zwei Fällen nur Lymphozyten, große Mononukleäre und rote Blutkörperchen, ohne Endothelien; in drei Fällen waren Endothelplacards und Polynukleäre vergesellschaftet mit Lymphozyten, Mononukleären und wechselnder Zahl von Erythrozyten; in einem Fall waren außer Plakards und Lymphozyten Formen von ganz ungewöhnlichem Anblick zu sehen: „kernhaltige rote Blutkörperchen“ (s. unten) und degenerierte Polynukleäre mit fragmentierten Kernen im Zustande der Pyknose, ferner Mononukleäre mit stark basophilem Protoplasma, analog den Plasmazellen. Eine bestimmte Regel war aus diesen verschiedenen Resultaten nicht abzuleiten. Demgegenüber kam nun aber die Mehrzahl der Autoren doch zu dem Schluß, daß ein großer Reichtum an endothelialen Elementen eine nahezu regelmäßige Erscheinung in den karzinomatösen Peritonealergüssen sei, die abgesehen von dem direkten Nachweis von Geschwulstzellen und größeren Tumorbestandteilen [LORTAT-JAKOB et BARTHELEMY, GRENET et VITRY, KÖSTER, LENHARTZ[115])] nicht selten die Diagnose der Natur des Leidens ermögliche. Nach GILBERT et VILLARET finden sich bei der Karzinose des Peritoneums neben sehr verschiedenartigen und degenerierten

Zellformen stets viele Polynukleäre. Nach KÖSTER, der auf die Unterscheidung von einfachen kachektischen Transsudaten und auf die Beachtung von Mischinfektionen hinwies, überwogen meistens die Endothelien, bisweilen aber auch die Lymphozyten. Nach CADE ist der durch abdominelle Neubildungen verursachte Aszites charakterisiert durch das Überwiegen endothelialer Zellen, die sehr häufig zu dichten und umfangreichen Haufen vereinigt sind und oft ein sonderbares Aussehen bieten: auffällige Variabilität in der Größe und Form der Zellen, Vakuolenbildung, Verdoppelung und ungleicher Chromatingehalt der Kerne. (Wieweit es sich dabei um Geschwulstzellen gehandelt hat, muß dahingestellt bleiben.) Lymphozyten und Polynukleäre kommen in wechselnder Menge hinzu, bald mehr die einen, bald die andern: offenbar infolge sekundärer Einflüsse. Die Resultate stimmen also ziemlich gut miteinander überein. Trotzdem darf der Nachweis einer „Endotheliose" allein natürlich nicht als eine ausreichende Begründung für die Diagnose einer malignen Neubildung angesehen werden. Denn erstens findet sich ein Überwiegen der Endothelien (wenn auch wohl in geringer absoluter Zahl) auch in dem Aszites, der die Entwicklung gutartiger Neubildungen (z. B. der Ovarien) begleitet (ACHARD et LOEPER[7]), GRENET et VITRY), außerdem aber, wie wir gleich sehen werden, bei allen Transsudaten infolge von Stauung.

Vorher möchte ich nur noch eine Angabe von TUFFIER et MILIAN[220]) erwähnen, daß nämlich die Zytodiagnose in absoluter Weise die tuberkulöse Peritonitis von der Ovarialzyste zu differenzieren vermöge, deren Unterscheidung oft schwierig sei. Es ist ohne weiteres klar, daß der Zellgehalt einer Zyste — in den zwei Fällen der Autoren waren darin Zylinderzellen mit Zilien nachzuweisen — in der Regel leicht von dem Zellgehalt seröser Höhlenflüssigkeiten zu unterscheiden sein wird.

c) Die peritonealen Ergüsse infolge von kardialer und portaler Stauung und infolge nephritischer Hydrämie.

In dem Aszites infolge von kardialem oder nephritischem Hydrops ist ebenso wie im Hydrothorax die Zahl der Zellen gering, und unter

diesen überwiegen meistens die Endothelzellen. ACHARD et LOEPER [7]) fanden bei einfachem Stauungs Aszites „wenig Leukozyten und einige hydropische Endothelzellen". KÖSTER fand bei Nephritis in 3 Fällen ein Überwiegen der Endothelien, einmal eine gemischte Formel, nämlich eine gleiche Zahl von Lymphozyten, Leukozyten und Endothelien. Bei kardialer Stauung beobachteten GILBERT et VILLARET stets eine endotheliale Formel, KÖSTER in $^2/_3$ der Fälle überwiegend Endothelzellen, in nicht wenigen Fällen daneben aber zahlreiche Lymphozyten, in einigen Fällen ausschließlich Lymphozyten. Diese Mitteilung von reinem Lymphozytengehalt im Stauungsascites ist bisher vereinzelt geblieben und bedarf der Nachprüfung. — Viel komplizierter sind die im Aszites infolge von Leberzirrhose erhobenen Befunde. Während WOLFF [253]), CZERNO-SCHWARZ und BRONSTEIN, und GRENET et VITRY stets ein Prävalieren der endothelialen Zellen feststellen konnten, sahen DOPTER et TANTON in einem Fall mehr Polynukleäre als Mononukleäre und auffallend wenig Endothelien, und SOUQUES*) und ACHARD et LAUBRY berichteten über je einen Fall von Ascite lactescente bei atrophischer Zirrhose, in dem die Flüssigkeit besonders Mononukleäre und Lymphozyten enthielt. In 10 Fällen von KÖSTER mit 25 Punktionen waren immer Endothelien nachweisbar, 19 mal überwogen die Endothelien, 5 mal die Lymphozyten, 1 mal die polynukleären Leukozyten. GILBERT et VILLARET führten die Unterschiede in den zytologischen Befunden auf sekundäre Einflüsse, insbesondere auf die Einwirkung von Punktionen und Infektionen, zurück. Sie vertraten mit Entschiedenheit die Anschauung von der Konstanz der endothelialen Formel bei allen Ergüssen hepatischen Ursprungs, die noch nicht punktiert waren: das Vorherrschen der Endothelien nimmt ab in dem Maße, wie die Punktionen wiederholt werden; die Lymphozyten und die Polynukleären können dann die Zahl der Endothelien erreichen oder überschreiten; die Lymphozyten werden besonders zahlreich, wenn sich eine tuberkulöse Erkrankung hinzugesellt. In der Tat sind mit dieser Auffassung die meisten von der Endothelialformel abweichenden Befunde

*) SOUQUES, Ascite lactescente et cirrhose atrophique. Bullet. de la soc. médicale des hôp. de Paris. 21. III. 02. ACHARD et LAUBRY, ebenda.

zu erklären. Zur Unterscheidung der Stauungsergüsse von den im Gefolge maligner Neubildungen auftretenden Ergüssen gab CADE an, daß die Endothelien bei den ersteren eine gleichmäßigere Form zeigen und entweder einzeln oder in kleineren Plakards (und nicht in so umfangreichen Haufen) angetroffen werden, daß ferner die Polynukleären meistens spärlich und die Lymphozyten nur nach Punktionen reichlicher vertreten sind.

Endlich lenkte CADE die Aufmerksamkeit besonders auf die komplizierten Formeln, die zwar im Einzelfall schwierig zu deuten, deswegen aber doch keineswegs wertlos sind. Die komplizierte (gemischte) Formel, die sich aus Endothelien und Lymphozyten und einem mehr oder weniger beträchtlichen Gehalt von Polynukleären zusammensetzt, weist in der Regel auf eine entsprechend komplizierte Pathogenese hin, die ja ungemein häufig ist. Abgesehen von den sekundären Einflüssen (Punktionen u. a.) muß man dabei an die alte Erfahrung denken, daß sich die Störungen des Pfortaderkreislaufes (infolge von Leberzirrhose oder Herzinsuffizienz) oft mit einer peritonealen Entzündung einfacher oder tuberkulöser Natur verbinden. Um exakt den Anteil der verschiedenen Faktoren festzustellen, die bei der Entstehung eines Aszites mitgewirkt haben, muß man alle Untersuchungsmethoden anwenden und die eine durch die andere ergänzen und kontrollieren; bei genauer klinischer, bakteriologischer und wenn möglich histologischer Untersuchung wird sich nach Ansicht des Autors öfter, als man heute vermutet, eine Beteiligung der Tuberkelbazillen nachweisen lassen. Da eine große Zahl von Faktoren zusammenwirken können, um die zytologischen Ergebnisse zu komplizieren, so muß man bei der Deutung einer gemischten zytologischen Formel sehr vorsichtig sein. In jedem Falle aber wird eine komplizierte Formel den Untersucher in dem Sinne einer ebenso komplizierten Pathogenese des Ergusses orientieren können.

5. Die Flüssigkeit der Hydrozelen.

Die Angaben von WIDAL und RAVAUT über den Zellgehalt der idiopathischen Hydrozele wurden von allen Autoren be-

stätigt. Der Zellgehalt ist sehr gering und besteht fast nur aus endothelialen Zellen, die zum Teil in Plakards vereinigt, zum Teil isoliert und mehr oder weniger alteriert sind; nur selten sind diesen einige wenige Lymphozyten beigemischt. (TUFFIER et MILIAN[219]), DOPTER et TANTON, BARJON et CADE[20]), JULLIARD, WIJNHAUSEN.) Dieser Befund aber wurde nicht nur als diagnostisches Kennzeichen für die gewöhnliche Hydrozele betrachtet, sondern mit Recht zugleich zur Aufklärung der noch ziemlich dunklen Pathogenese dieser einfachsten Form von Hydrozele (der „hydrocèle essentielle" der Franzosen) verwendet: man sah in der zellulären Zusammensetzung der Flüssigkeit einen Beweis für den rein mechanischen Ursprung des Ergusses. Diese Anschauung wurde gestützt durch eine interessante Entdeckung von BARJON et CADE[20]), die in der Mehrzahl der idiopathischen Hydrozelen, soweit diese noch nicht punktiert waren (unter 25 Fällen 13 mal) Spermatozoen in der Flüssigkeit nachweisen konnten, während in 17 Fällen von kongenitaler und symptomatischer Hydrozele niemals Spermatozoen zu finden waren. Die Autoren nehmen an, daß die Spermatozoen infolge einer Ruptur kleiner Samenkanälchenzysten, wie sie besonders häufig am Nebenhoden vorkommen, in den Scheidenhautsack austreten, und daß dieser Durchbruch kleiner Samenzysten in die Tunica vaginalis, welcher übrigens durch irgend ein Trauma begünstigt sein kann, in vielen Fällen die einzige Ursache der sogenannten idiopathischen Hydrozele ist.

Bei den sogenannten symptomatischen Hydrozelen ist der Zellgehalt der Flüssigkeit durchweg ein viel größerer. TUFFIER et MILIAN[219]), die außer der qualitativen Untersuchung der Zellen auch die quantitative Bestimmung empfahlen, zählten bei einer zellarmen einfachen Hydrozele 54, bei einer symptomatischen Form 2200 Zellen im Kubikmillimeter. Die zytologische Formel der symptomatischen Hydrozele ist nun ganz verschieden je nach der Natur des primären Leidens. Die akute Hydrozele im Gefolge von Gonorrhöe oder anderen akut-infektiösen Erkrankungen des Hodens enthält stets zahlreiche Polynukleäre, und nur wenig einkernige Zellen; dagegen ist die symptomatische Hydrozele bei Hodentuberkulose durch das Vorhandensein einer beträchtlichen Menge von Lymphozyten und

einer wechselnden Zahl von Erythrozyten charakterisiert, während andere Elemente spärlich sind oder fehlen (Tuffier et Milian, Dopter et Tanton, Widal et Ravaut[240]), Wijnhausen). Wenn nun die Lymphozytose bei der tuberkulösen Hydrozele auch konstant zu sein scheint, so ist doch bei der Deutung dieses Befundes insofern Vorsicht geboten, als ein Überwiegen von Lymphozyten gelegentlich auch bei anscheinend nicht tuberkulösen chronischen Entzündungen festgestellt wurde. So fanden Dopter et Tanton in einem Falle von chronisch-entzündlicher Hydrozele unbekannter Ursache (mit starker Verdickung der Wand) ein Überwiegen der Lymphozyten, neben einer geringen Zahl von großen Mononukleären und Endothelien, ohne Polynukleäre; ferner in einem Falle von traumatischer Hydrozele 25 Tage nach dem Beginn: wenig zahlreiche Erythrozyten, reichliche Lymphozyten, spärliche große Mononukleäre und Endothelien. Barjon et Cade[21]) beobachteten eine beträchtliche Menge von Lymphozyten, allerdings zugleich mit zahlreichen Endothelzellen, bei syphilitischer Orchitis.

Julliard, dem wir eine große Zahl von Untersuchungen über die Ergüsse „einiger chirurgischen Serosen" (der tunica vaginalis, des Bruchsackes und der Gelenke) verdanken, beschäftigte sich besonders mit der Schwierigkeit der Deutung der zytologischen Formeln. Er betonte, daß man bei der Deutung der zytologischen Ergebnisse nicht nur die kleinsten klinischen Besonderheiten jedes Falles berücksichtigen, sondern vor allem auch den Einfluß sekundärer Agentien, wie die Punktion, die äußere Anwendung medikamentöser Substanzen u. a. beachten müsse. Die Punktion spielt nach Julliard die Rolle eines reizenden Agens von starker Intensität: sie kann das Erscheinen von zahlreichen Endothelien oder Lymphozyten hervorrufen, meistens zieht sie einen mehr oder weniger großen Einbruch von Polynukleären nach sich (ohne irgend eine Mischinfektion). Julliard vertrat im Gegensatz zu den anderen Autoren, welche der Zytologie der Hydrozelen einen bedeutenden diagnostischen Wert beimessen, die Anschauung, daß der Zellgehalt des Ergusses mehr von dem Grade der Entzündung als von der Natur des Krankheitsprozesses abhängig sei und daß die zytologische Untersuchung daher nur selten zuverlässige diagnostische Schlüsse zulasse.

6. Die Ergüsse der Gelenke (und Sehnenscheiden).

Die Zytologie der Gelenkergüsse ist verhältnismäßig wenig geklärt, die bisherigen Ergebnisse sind zum Teil widersprechend und bedürfen noch der Nachprüfung. Bei allen akuten Gelenkentzündungen rheumatischer, gonorrhoischer oder anderer Ätiologie sind fast nur Polynukleäre nachzuweisen und zwar in großer Zahl [Widal et Ravaut[2,3,4]), Achard et Loeper[4])]; nur in einem Falle von gonorrhoischer Arthritis, der fieberlos verlief, fanden Dopter et Tanton eine reine Lymphozytose. Bei einer tuberkulösen Arthritis mit serösem Exsudat konstatierten Achard et Loeper[5]) 96 % Lymphozyten; Dopter et Tanton fanden in einem Falle von tuberkulöser Arthritis ein Vorherrschen der Lymphozyten, in einem zweiten Falle aber eine gleiche Zahl von Lymphozyten und Polynukleären. In den experimentell beim Hunde durch direkte Injektion von Tuberkelbazillen erzeugten serösen Gelenkergüssen fanden Achard et Loeper[5]) nach einer kurzen Pause, wo die Polynukleären zahlreicher waren, ein Vorherrschen der einkernigen Elemente. Trotzdem ist der Lymphozytose in den Gelenkflüssigkeiten vorläufig keine erhebliche Bedeutung für die Diagnose der Tuberkulose zuzusprechen. Denn erstens sind die eitrigen tuberkulösen Gelenkergüsse sehr reich an Polynukleären [Widal et Ravaut[2,3,4, 240])], und zweitens wurde die Lymphozytose sehr oft auch bei anderen Gelenkerkrankungen beobachtet: so von Dopter et Tanton bei der chronischen traumatischen Hydarthrose, bei dem rezidivierenden Erguß unbekannter Ursache und bei einer fieberlosen gonorrhoischen Arthritis, von Abadie[1]) und von Dufour bei der chronisch-rheumatischen und bei der tabischen Arthropathie; Achard et Loeper[6]) fanden in der Gelenkflüssigkeit einer seit vier Jahren bestehenden tabischen Arthropathie des Kniees außer roten Blutkörperchen und ca. 60 % Lymphozyten, etwa 20 % Endothelien. Nach Widal et Ravaut finden sich in den Hydarthrosen nach Verletzungen und in den tabischen Arthropathien nur wenig Zellen, und zwar vorwiegend Lymphozyten und große Mononukleäre. Nach Julliard besteht in den traumatischen Hydarthrosen die Mehrzahl der meist

nur spärlich vorhandenen weißen Zellen aus Endothelien, nach Punktionen u. a. pflegen aber zahlreiche Leukozyten hinzuzukommen.

Bei den Entzündungen der Sehnenscheiden sind die Ergebnisse [nach Widal et Ravaut[240])] einheitlicher: bei den akuten Prozessen überwiegen die Polynukleären, bei den tuberkulösen (mit Reiskörperbildung u. a.) die Lymphozyten.

7. Der Liquor cerebrospinalis.

Der Raum, in dem der Liquor cerebrospinalis zirkuliert, ist nicht zu den serösen Höhlen zu rechnen, die Auskleidung dieses Raumes hat keine Ähnlichkeit mit einer serösen Haut und die chemische und physikalische Beschaffenheit des Liquor selbst ist unter physiologischen ebenso wie unter pathologischen Verhältnissen grundverschieden von derjenigen einer Serosaflüssigkeit. Es ist daher nicht zu verwundern, daß auch der Zellgehalt des Liquor manche wesentlichen Abweichungen von dem bei der serösen Flüssigkeit beobachteten Verhalten zeigt und daß die zelluläre Reaktion der Meningen, wie sie sich in der zellulären Zusammensetzung des Liquor kundgibt, einer besonderen Untersuchung bedarf. Derartige Untersuchungen sind seit der durch Widal gegebenen Anregung in sehr ausgiebigem Maße angestellt worden. Es würde den Rahmen dieser Arbeit, welche das zytologische Studium der Ergüsse der serösen Höhlen zum Gegenstande hat, weit überschreiten, wenn ich auf die enorme Literatur*) eingehen wollte, die sich in den letzten 6 Jahren über die Zytologie des Liquor entwickelt hat. Andrerseits glaube ich eine kurze Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse dieser Forschungen an dieser Stelle deswegen nicht entbehren zu können, weil der Streit um den Wert der zytologischen Untersuchungsmethode gerade am Liquor cerebrospinalis am heißesten entbrannt ist und weil aus den bei der Untersuchung des Liquor erhaltenen Ergebnissen mehrfach unrichtige Schlüsse auf die Zytologie der Ergüsse der serösen Höhlen gezogen worden sind.

*) Ich verweise auf die Referate von: Descos, Widal et Ravaut[240]), Lewkowicz[121]), Gerhardt, Schönborn, Raubitschek, Kaupe u. a.

a) Zytologie des Liquor bei der Meningitis.

1. Bei der tuberkulösen Meningitis.

Die Angaben von WIDAL, SICARD et RAVAUT[235]), daß auch bei der tuberkulösen Meningitis regelmäßig eine Lymphozytose, d. i. ein Überwiegen der Lymphozyten im Liquor nachzuweisen sei, das unter Umständen zahlenmäßig bestimmt werden müsse, wurden zwar zunächst von vielen Autoren bestätigt. Und ORTH glaubte auch auf Grund von anatomisch-histologischen Untersuchungen (von Dr. SPERONI) feststellen zu können, daß bei der tuberkulösen Meningitis ebenso wie bei der käsigen Pneumonie und bei anderen auf tuberkulöser Infektion beruhenden Exsudaten nicht die Leukozyten sondern die Lymphozyten die eigentlichen Exsudatzellen seien und zwar nicht etwa nur bei längerer Dauer, sondern schon in den ersten Tagen der Erkrankung. Aber gerade hier, bei der tuberkulösen Meningitis, war die Anschauung, daß die Tuberkulose immer mit einer Lymphozytose des Exsudates einhergehe, nicht aufrecht zu erhalten. Der erste, welcher WIDALS Formel für die tuberkulöse Meningitis angriff, war LEWKOWICZ[118]). Er berichtete, und darin muß man ihm heute nach vielfachen Nachprüfungen Recht geben, daß der Liquor in manchen Fällen von tuberkulöser Meningitis eine ausgesprochene Polynukleose aufweist und daß er bisweilen nur wenig Lymphozyten enthält. In einigen dieser Fälle fand LEWKOWICZ größere käsige Herde in den Meningen. Seine Vermutung, daß die Vermehrung der Polynukleären bei der Meningealtuberkulose stets durch die Entwicklung von käsigen Herden veranlaßt sei, hat sich aber als irrig herausgestellt. CONCETTI, welcher bei Überschuß von Polynukleären jedes Mal reichlich Tuberkelbazillen fand, während er diese bei Überwiegen von Lymphozyten vermißte, stellte die Hypothese auf, daß das Überwiegen der Polynukleären der Ausdruck für eine Reizung durch Bakterien sei, das Überwiegen der Lymphozyten dagegen von einer Reizung toxischer Natur herrühre. RAMOND konnte das insofern bestätigen, als er in einem Falle die Zahl der mikroskopisch nachweisbaren Bazillen zugleich mit der Zahl

der polynukleären Leukozyten zunehmen sah und als die zwei Flüssigkeiten, in denen er keine Bazillen fand, fast rein lymphozytisch waren. Im übrigen blieb die eigentliche Ursache der Polynukleose bei der tuberkulösen Meningitis bis heute unklar, und zwar um so mehr, als die Erscheinung auch vom Stadium und Verlauf der Erkrankung unabhängig zu sein scheint. Die Zusammensetzung der zytologischen Formel zeigt in manchen Fällen infolge des wechselnden Gehaltes an Polynukleären in den verschiedenen Stadien der Krankheit die größte Unregelmäßigkeit, ja sie kann sich von einem Tage zum andern verändern (Ramond). Ramond fand unter 25 Punktionen 11 mal eine überwiegende Polynukleose, 7 mal mehr als 70%, einmal 96% Polynukleäre.

Es muß also zugegeben werden, daß der zytologische Befund im Liquor bei der tuberkulösen Meningitis ziemlich große Verschiedenheiten aufweist und daß er (bei dem Überwiegen von Polynukleären) oft nicht ohne weiteres einen zuverlässigen ätiologischen Schluß gestattet. Immerhin ist doch auch in der Mehrzahl der Fälle mit Polynukleose die tuberkulöse Ätiologie mit Wahrscheinlichkeit an dem gleichzeitig vorhandenen großen Gehalt an Lymphozyten erkennbar, namentlich wenn man dabei den klinischen Verlauf der Krankheit berücksichtigt (ganz abgesehen davon, daß man gerade in den Fällen mit reichlichen polynukleären Leukozyten in der Regel sehr leicht Tuberkelbazillen durch direkte Färbung des Sedimentes nachweisen kann). Einige Autoren (Perrin, Raubitschek u. a.) legen übrigens großes Gewicht darauf, daß die meisten bei der tuberkulösen Meningitis vorkommenden Lymphozyten nicht dem kleinen Typus zugehören, sondern größere mononukleäre Zellen mit basophilem Protoplasma und exzentrischem Kern darstellen.

Von den Schwierigkeiten der Unterscheidung gegenüber der epidemischen Meningitis wird sogleich die Rede sein.

2. Bei der epidemischen Meningitis.

Fast alle Untersucher stimmen darin überein, daß im Liquor der epidemischen Meningitis, solange die akuten Krankheitserscheinungen bestehen, die polymorphkernigen Leu-

kozyten vorherrschen. In den zum Tode führenden Fällen nimmt der Zellreichtum des Liquor in der Regel immer mehr zu (bis zu rahmartiger eitriger Beschaffenheit), die zelluläre Zusammensetzung des Exsudates bleibt jedoch die gleiche. Wenn aber die Krankheit in Heilung übergeht oder wenn die Krankheitserscheinungen auch nur vorübergehend nachlassen, so treten in dem mehr oder weniger geklärten Exsudat gewöhnlich die polynukleären Leukozyten an Zahl zurück und werden zum Teil durch Lymphozyten ersetzt. Während bei einem Rückfall der Erkrankung die Menge der Leukozyten sofort wieder in die Höhe schnellt, nehmen mit der zunehmenden Besserung der Krankheit die polynukleären Zellen stetig an Zahl ab, und die Lymphozyten bekommen immer mehr die Oberhand. Schließlich ist das typische Bild einer Lymphozytose vorhanden, die noch während der Rekonvaleszenz lange Zeit als Zeuge der überstandenen Krankheit bestehen bleibt. Es sind nun freilich auch einzelne Fälle beschrieben worden, in denen der Liquor während des ganzen Krankheitsverlaufes nur polynukleäre Zellen enthielt und in denen erst während der Rekonvaleszenz eine Lymphozytose eintrat, und anderseits hat Bendix einen Fall mitgeteilt, bei dem die Lymphozyten im Liquor schon während der Krankheit überwogen, was Bendix mit der Chronizität des sich über mehrere Monate erstreckenden Krankheitsfalles erklären zu sollen glaubte.

Im allgemeinen aber steht bei der epidemischen Meningitis die zelluläre Zusammensetzung des Liquor offensichtlich in der geschilderten Abhängigkeit von dem Krankheitsverlauf, und in dieser gesetzmäßigen Beziehung ist ein wesentliches Hilfsmittel gegeben, um unter Berücksichtigung der klinischen Erscheinungen die erhobenen zytologischen Befunde richtig zu deuten und speziell gegenüber der Tuberkulose diagnostisch zu verwerten.

3. Bei den übrigen Formen von akut infektiöser Meningitis.

Bei den nicht epidemischen akuten Meningitiden, der „eitrigen Meningitis“ im engeren Sinne (infolge von Infektion mit Pneumo-

kokken, Streptokokken, Staphylokokken u. a.), besteht der reichliche Zellgehalt des Liquor fast ganz aus polynukleären Leukozyten, denen nur relativ wenig einkernige Elemente beigemischt sind. Und auch im weiteren Verlaufe erfährt diese zytologische Formel in der Regel keine Veränderung, zumal diese Erkrankungen meist rasch zum Tode führen. Aber auch hier kann, wie mich eigene Beobachtungen an einer geheilten Streptokokkenmeningitis nach Kopfschuß und an Fällen von meningitischer Reizung nach akuter Mittelohreiterung gelehrt haben, gelegentlich, wenn die Meningitis in Heilung übergeht, mit der Rekonvaleszenz ein Übergang in die lymphozytische Formel erfolgen. Es scheint eine allgemeine Regel zu sein, daß alle akut entzündlichen Erkrankungen der Meningen nach ihrem glücklichen Ablauf eine Vermehrung der Lymphozyten im Liquor hinterlassen, die mehr oder weniger lange bestehen bleibt. So wurde auch im Gefolge der Lumbalanästhesie, ja sogar der einfachen Lumbalpunktion, nach vorübergehender Leukozytose eine Lymphozytose beobachtet.

Aus dem Gesagten ist zu entnehmen, daß wenigstens in der Mehrzahl der Fälle eine Unterscheidung der akut infektiösen Meningitisformen von der tuberkulösen Meningitis allein auf Grund des zytologischen Befundes mit einiger Sicherheit durchführbar ist. Ganz unzureichend ist nun aber die zytologische Untersuchungsmethode für die oft recht wichtige Trennung der einfachen meningitischen Reizung von der eigentlichen infektiösen Meningitis. Ohne Frage kommt ziemlich oft im Anschluß an irgend einen lokalen Infektionsherd, der die Meningen in Mitleidenschaft zieht, eine allgemeine lebhafte Reaktion der Meningen zustande, ohne daß eine ausgedehntere Infektion der Meningen stattfindet. Besonders nach Mittelohrentzündungen kann man solche aseptischen, meist rasch wieder vorübergehenden allgemeinen meningitischen Reizungen beobachten. Eine sichere Untersuchung gegenüber der infektiösen Meningitis ist vorläufig nur durch eine exakte bakteriologische Untersuchung möglich; vielleicht wird aber auch dabei eine genauere Beachtung der morphologischen Beschaffenheit (Integrität der Eiterzellen von Nutzen sein. So hat WIDAL[244]) eine vorüber

gehende aseptische eiterähnliche Umwandlung des Liquor während akuter Krankheiten im Verlaufe von syphylitischen Affektionen des Nervensystems beschrieben, bei der die Intaktheit der Leukozyten ein charakteristisches Kennzeichen war.

Souverän ist dagegen die zytologische Untersuchungsmethode in der Entscheidung der Frage, ob überhaupt eine Meningitis vorliegt, d. h. also in der Unterscheidung der Meningitis von denjenigen Krankheitszuständen, die klinisch meningitische Erscheinungen vortäuschen und die man zum Teil als Meningismus bezeichnet hat. Trotz ausgeprägter klinischer Erscheinungen gestattet die zytologische Untersuchung des Liquor eine Meningitis mit Sicherheit auszuschließen und die diagnostischen Erwägungen in andere Richtungen zu lenken, und bei den unklarsten klinischen Symptomen kann der zytologische Befund die Diagnose einer Meningitis begründen.

b) Bemerkungen zur Zytologie des Liquor bei chronischen Nerven- und Geisteskrankheiten.

Trotzdem ungeheuere Mengen von Untersuchungen über den Zellgehalt des Liquor bei fast allen bekannten Nerven- und Geisteskrankheiten angestellt und publiziert worden sind, sind gerade auf diesem Gebiete noch viele Fragen offen geblieben. Aus der Fülle der zum Teil sehr widersprechenden Ergebnisse ist in erster Linie die Tatsache hervorzuheben, daß eine ausgesprochene Lymphozytose des Liquor ein nahezu konstantes und häufig ein diagnostisch wertvolles Frühsymptom der Tabes, der Paralyse und anderer metasyphilitischer und syphilitischer Erkrankungen des Zentralnervensystems ist. Ferner wird die Lymphozytose, auch ohne daß nervöse Erscheinungen vorliegen, regelmäßig im Sekundärstadium der Syphilis beobachtet und sie ist ein sehr häufiges Symptom, nicht selten das erste deutliche Frühsymptom bei kongenitaler Lues. Ebenso sicher aber scheint zu sein, daß die Lymphozytose kein ausschließliches Symptom der Syphilis ist, sondern daß sie auch bei manchen anderen organischen Nervenkrankheiten vorkommt.

Die großen Widersprüche unter den in dieser Beziehung mitgeteilten Befunden, auf deren Erwähnung ich hier verzichten muß, sind zweifellos größtenteils auf Differenzen in der Technik und auf Differenzen in der subjektiven Beurteilung der gewonnenen Resultate zurückzuführen. Spielt schon bei allen zytologischen Untersuchungen die technische Handhabung der Methode eine bedeutende Rolle für die Gewinnung brauchbarer Resultate, so gilt das in erhöhtem Maße für die Untersuchung des meist völlig klaren und zellarmen Liquor bei chronischen Nervenkrankheiten. Eine äußerst sorgfältige und gleichmäßige Technik ist hier unentbehrlich, wenn man vergleichbare Resultate erhalten will. Sehr oft handelt es sich um die Entscheidung der Frage, ob die Zahl der Zellen überhaupt über die Norm erhöht ist, — bekanntlich finden sich auch im normalen Liquor in der Regel spärliche einkernige Zellen — und die Bestimmung der Grenze des Normalen ist durchaus nicht leicht. Die von Laignel-Lavastine u. a. angegebenen Zählmethoden sind umständlich und doch ungenau. Mit Schönborn bin ich der Ansicht, daß vorläufig eine Schätzung der Zahl der Zellen (nach dem Vorgange von Widal und Ravaut[240]) oder nach der von Nissl empfohlenen Modifikation oder nach irgend einer anderen Methode) vorzuziehen, aber nur unter peinlichster Innehaltung der aufgestellten Regeln durchführbar ist; Übung in der Entnahme und in der Fixierung des Zentrifugates und persönliche Erfahrung in der Beurteilung der Befunde sind meines Erachtens von ausschlaggebender Wichtigkeit. Ebenso wie Niedner halte ich die zahlenmäßige Bestimmung der Lymphozytose (— nach den einen Autoren sollten 3—4 Lymphozyten im Gesichtsfeld bei 400facher Vergrößerung schon pathologisch, nach den anderen 6—8 noch normal sein —) für bedenklich; und es sollte vor allem eine starke Lymphozytose von einer geringen oder zweifelhaften Lymphozytose gesondert werden. Bei besserer Berücksichtigung der verschiedenen Grade der Zellvermehrung werden vermutlich schon viele Widersprüche schwinden; außerdem sind von einer genaueren Beachtung der Art der im Liquor enthaltenen einkernigen Zellen weitere Aufschlüsse zu

erwarten. So ist neuerdings von etlichen Autoren hervorgehoben worden, daß es sich bei der Tabes und Syphilis cerebrospinalis nicht eigentlich um eine Lymphozytose, sondern um eine Vermehrung größerer mononukleärer Zellen handle; die Ansicht von Samele[198]), daß es Endothelabkömmlinge seien, dürfte sich allerdings wohl nicht bestätigen.

Aus diesen kurzen Andeutungen ist zu entnehmen, daß die Angaben über eine „Lymphozytose" des Liquor bei allen möglichen Krankheiten einer strengen kritischen Beurteilung und der Nachprüfung mit exakteren Methoden bedürfen. Solange das nicht geschehen ist, müssen theoretische Erörterungen über die Ursachen der Zellvermehrung im Liquor (abgesehen von derjenigen bei den akuten Entzündungen) als verfrüht bezeichnet werden. Keinesfalls aber ist es gerechtfertigt, aus dem angeblich häufigen Vorkommen einer sogenannten Lymphozytose im Liquor irgendwelche Schlüsse auf die Bedeutung bzw. auf die Wertlosigkeit des Lymphozytennachweises in den Ergüssen der serösen Höhlen zu ziehen.

D. Zur Frage der Herkunft der Exsudatzellen, insbesondere der Lymphozyten.

Es ist klar, daß die zytologische Untersuchung, abgesehen von der klinisch diagnostischen Anwendung, die bisher im Vordergrunde des Interesses gestanden hat, auch vielfache andere Verwertung finden kann.

In erster Linie erscheint sie berufen, der allgemeinen und speziellen Pathologie zu dienen. Besteht doch ein wesentlicher Vorzug der zytologischen Untersuchung vor der gewöhnlichen anatomischen darin, daß sie während des Lebens auszuführen ist, daß sie daher in verschiedenen und namentlich in frühen Stadien der Krankheit einen Teil der anatomischen Veränderungen feststellen kann und bei Wiederholung der Untersuchung in wechselnden Intervallen den pathologischen Vorgang zu verfolgen gestattet.

Kann dadurch die zytologische Untersuchung zur Aufklärung des Wesens und der Ursache mancher Krankheitsprozesse beitragen, so hat man sie begreiflicherweise auch benutzt, um die Einzelheiten im Ablauf der degenerativen und reaktiven Vorgänge zu studieren, die sich an der Serosa entwickeln, und um die sich daran anknüpfenden Fragen nach der Herkunft der Exsudatzellen und nach den Ursachen der Zellauswanderung zu beantworten. Da ich es in der vorhergehenden Darstellung möglichst vermieden habe, auf diese zum Teil sehr umstrittenen Fragen einzugehen, soweit die diagnostische Bedeutung des zytologischen Befundes nicht dadurch berührt wird, so will ich an dieser Stelle wenigstens die Aufgaben kurz skizzieren, bei deren Lösung die zytologische Untersuchung mitwirken kann und zum Teil bereits mitgewirkt hat.

Am einfachsten liegen die Verhältnisse bei den endothelialen Zellen, die sich von den Deckzellen der Serosa ableiten. Ein spärliches Auftreten von Endothelzellen in der serösen Flüssigkeit ist unter Umständen wohl durch eine einfache Degeneration und Abstoßung der degenerierten Zellen zu erklären; sobald sie aber in reichlicherer Menge in der Flüssigkeit erscheinen, handelt es sich sicher immer um eine mehr oder weniger lebhafte Wucherung des Serosaendothels, welche, wie die zytologische Untersuchung zeigt, durch sehr verschiedene mechanische und andere Schädigungen und Reizungen der Serosa veranlaßt sein kann.

Ebenso besteht über die Herkunft der polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten heute kaum ein Zweifel mehr. Es ist durch zahlreiche exakte experimentelle Forschungen erwiesen, daß sie im wesentlichen aus den Blutgefäßen auswandern, und wir erblicken in dieser Auswanderung der polymorphkernigen Leukozyten heute eine wichtige und charakteristische Teilerscheinung derjenigen reaktiven Vorgänge, die sich an gefäßhaltigen Geweben nach Schädigungen entwickeln und die wir unter dem Begriff der Entzündung zusammenfassen. Auch die Lehre von der Spezifizität der granulierten mehrkernigen Leukozyten, ihre Abstammung von ebenso granulierten Mutterzellen (Myelozyten) ist durch

neuere Untersuchungen immer mehr gesichert worden; die von Neumann aufgestellte Hypothese der Variabilität der Leukozyten (Umwandlung der Lymphozyten in Leukozyten je nach dem Saftgehalt des Mediums und der Stärke des Entzündungsreizes), die neuerdings wieder von Lossen zur Erklärung der Differenz des Leukozytengehaltes der Serosa und der serösen Flüssigkeit herangezogen wurde, ist entbehrlich und nicht genügend begründet. Ein Teil der Leukozyten wird möglicherweise außerhalb der Blutgefäße in der Nähe des Entzündungsherdes gebildet, doch sind dies einstweilen nur Vermutungen (Marchand[130]), Pappenheim[159]) u. a.). Die zytologische Untersuchung der Exsudate kann namentlich zur Feststellung der morphologischen Veränderungen beitragen, welche die Eiterzellen bei den verschiedenen Krankheitsprozessen erleiden.

Viel weniger sind wir über die Herkunft der Lymphozyten und über die Ursachen und Bedingungen ihres Erscheinens in Exsudaten und Transsudaten unterrichtet. Ist doch sogar die Frage der Lokomotionsfähigkeit der Lymphozyten, die bekanntlich von Ehrlich[60]) und neuerdings von Israel verneint wurde, bis in die neueste Zeit hinein unentschieden geblieben; erst in den letzten Jahren mehren sich die Stimmen*) für eine aktive Emigrationsfähigkeit der Lymphozyten, und es scheint, daß sie Recht behalten werden. Fraglich ist es auch immer noch, ob die bei manchen Entzündungen in so reichlicher Menge auftretenden Lymphozyten aus den Blutgefäßen oder aus den Lymphgefäßen auswandern oder ob sie, wie Ribbert und Marchand[130]) annehmen, an Ort und Stelle von einem präexistenten lymphatischen Gewebe gebildet werden, dessen Sitz Marchand[130]) vornehmlich in die Adventitialscheiden der Blutgefäße verlegt**).

Die Ergüsse der serösen Höhlen bieten mit ihrem häufigen Lymphozytengehalt ein willkommenes Material zur Untersuchung der „Lymphozytose", und es ist meines Erachtens nicht zu bestreiten, daß die zytologische Untersuchung unsere Kenntnisse über das

*) Literatur s. bei Pröscher, Schridde und Wolff-Eisner.

**) Vgl. darüber u. a. ein Referat von Pappenheim; Folia hämatologia 1905, p. 271.

Verhalten der Lymphozyten in pathologischen Prozessen in mehrfacher Hinsicht erweitert hat.

Die Ansicht von Patella[161]), daß die Lymphozyten der Exsudate degenerierte Endothelien seien, darf ich wohl ebenso wie den Versuch einiger Autoren (Jardini, Montagard), die Lymphozyten (ebenso wie die „Pseudolymphozyten") aus degenerierten polymorphkernigen Leukozyten abzuleiten, übergehen.

Auf Grund von Beobachtungen tuberkulöser Pleuraexsudate trat namentlich A. Wolff[248 u. ff.]) mit Entschiedenheit für die Existenz einer aktiven Lymphozytose ein und er verteidigte diese Anschauung gegen den Einwand von Ehrlich und von Israel, daß die Lymphozyten in die Exsudate der serösen Höhlen passiv aus dem Lymphstrom eingeschwemmt sein könnten*). In der Tat läßt sich die Reinheit der Lymphozytose bei der primären tuberkulösen Pleuritis nur durch die Annahme einer spezifischen entzündlichen Zellreaktion erklären. Eine wesentliche Stütze erhielt die Lehre von der aktiven Emigrationsfähigkeit der Lymphozyten, als es im Experiment (s. S. 24) gelang, nach Einführung von bestimmten Giften in seröse Höhlen ein Lymphozytenexsudat zu erzeugen und dabei schon nach $^1/_2$ Stunde ein Auftreten von Lymphozyten im Exsudat festzustellen.

Durch diesen Nachweis eines akuten Lymphozytenexsudates wurde vor allem auch die Annahme widerlegt, daß die Lymphozytose lediglich ein Zeichen der Chronizität der Erkrankung sei. Es ist ja richtig, daß die Lymphozyten besonders häufig bei chronisch verlaufenden Entzündungen auftreten; deswegen ist aber doch nicht der von Patella, Naunyn, Brion gezogene Schluß berechtigt, daß die Lymphozytose allein von der Dauer des Bestehens der Erkrankung abhängig sei. Übrigens wurde demgegenüber von Wolff[250]) auch darauf hingewiesen, daß bei ganz alten Empyemen niemals Lymphozytose bestünde.

Ähnlich liegen die Verhältnisse hinsichtlich der Bedeutung der Intensität des Reizes für das Zustandekommen einer Lymphozytose.

*) Pappenheim[158]) glaubte den Lymphozytengehalt der tuberkulös pleuritischen Ergüsse auf eine passive Ausschwemmung histiogener lymphozytoider Plasmazellen zurückführen zu sollen.

Man kann wohl sagen, daß die Reize, welche eine Lymphozytose veranlassen, im allgemeinen schwächer sind, als diejenigen der Leukozytose; ja wir werden sogar sehen, daß bei einem Krankheitserreger, der zunächst eine Leukozytenauswanderung bedingt, eine Lymphozytose zugleich mit der Abschwächung der Erreger einzusetzen scheint; aber trotzdem ist die von PREISICH und FLESCH, SIGNORELLI[205]), VARGAS-SUAREZ vertretene Anschauung, daß die Lymphozytose lediglich eine Folge der Geringfügigkeit der Reizung wäre, nicht aufrecht zu erhalten.

Vielmehr spricht alles dafür, daß die lymphozytäre Reaktion in erster Linie von der Natur des Reizes abhängt. Über die Art des Reizes, welcher eine Lymphozytose hervorruft, können wir aber heute noch nichts Bestimmtes aussagen. Die Vermutung von CONCETTI, daß die Lymphozytose nur in bakterienfreien Exsudaten (infolge einer rein toxischen Reizung) entstünde, während die Polynukleose auf Reizung durch belebte Gifte zurückzuführen sei, ist mit den tatsächlichen Beobachtungen nicht in Einklang zu bringen; wenn auch zuzugeben ist, daß in den tuberkulösen Exsudaten mit Leukozytose die Zahl der Bazillen in der Regel erheblich größer ist, als in den rein lymphozytischen Exsudaten. Angesichts der Tatsache, daß eine Lymphozytenvermehrung bei sehr verschiedenen Krankheiten vorkommt, ist es wohl wahrscheinlich, daß es verschiedene chemische Stoffe gibt, die eine Lymphozytenemigration hervorzurufen vermögen. Die Art dieser Substanzen ist aber, wie gesagt, noch in Dunkel gehüllt.*)

Erscheint nach den vorliegenden experimentellen und klinischen Erfahrungen an den serösen Exsudaten die Emigration der Lymphozyten auf chemische Reize sichergestellt, so ist deswegen doch nicht etwa jedes Erscheinen von Lymphozyten als eine entzündliche Reaktion aufzufassen. Vielmehr ist es sehr wahrscheinlich, daß auch eine einfache Ausschwemmung von Lymphozyten aus den Lymphgefäßen in die serösen Höhlen hinein stattfindet und daß auf einem solchen rein mechanischen Vor-

*) Vergleiche darüber auch die Untersuchungen von FAUCONNET und BARTEL.

gang das Auftreten von Lymphozyten in den Transsudaten der serösen Höhlen zurückzuführen ist. Nach unseren Erfahrungen über die Zellarmut der hydropischen Flüssigkeiten müssen wir jedoch annehmen, daß sich eine derartige mechanische Ausschwemmung von Lymphozyten stets in recht engen Grenzen hält; und bei höherem Grade von Lymphozytengehalt dürfte wohl immer eine Anlockung dieser Zellen durch irgend welche andere Ursachen in Betracht zu ziehen sein.

Besonders große Schwierigkeiten haben sich von jeher der Beurteilung der so häufig bei Entzündungen auftretenden „großen einkernigen Zellen" entgegengestellt, die zweifellos eine sehr wichtige Rolle bei dem Entzündungsvorgange spielen, indem sie insbesondere eine rege phagozytäre Tätigkeit entfalten. Während ein Teil der Autoren diese „großen Phagozyten" im wesentlichen als Abkömmlinge von Bindegewebszellen und von Endothelien auffaßte und daher als „Gewebsphagozyten" bezeichnete, erklärten andere [Maximow und Helly[87])] die Mehrzahl der „großkernigen Wanderzellen" oder „Polyblasten" für ausgewanderte große Lymphozyten des Blutes bzw. für sog. große mononukleäre Leukozyten des Blutes, die nach Maximow und Helly[87]) den Lymphozyten sehr nahe verwandt sind. Auf eine dritte Möglichkeit der Entstehung dieser Zellen wurde von Marchand[130]) aufmerksam gemacht, welcher auf Grund von interessanten Studien über die Adventitialzellen der kleinen Gefäße des Netzes „sich zu der Annahme berechtigt glaubte, daß die Blutgefäße regelmäßig von einer Anzahl Zellen begleitet werden, welche die Fähigkeit besitzen, Elemente von der Beschaffenheit der Lymphozyten und der großen einkernigen Leukozyten zu produzieren, daß ferner die Möglichkeit vorliegt, daß diese Zellen in die Blutbahn gelangen (wie beim Embryo und gewöhnlich in den blutbildenden Organen) und auf diese Weise wirkliche Leukozyten bilden"; er bezeichnete diese ganze Gruppe von Zellen als leukozytoide Zellen. — Auf die umfangreiche Erörterung, welche diese Fragen in der hämatologischen Literatur von Pappenheim[159]) u. a. erfahren haben, kann ich hier nicht eingehen

Nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse ist es wohl wahrscheinlich, daß die bei Entzündungen auftretenden großen einkernigen Zellen (große Phagozyten, Makrophagen) nicht einheitlichen Ursprungs sind, daß es sich vielmehr um Zellen verschiedener Herkunft handelt, die wegen ihrer morphologischen Ähnlichkeit leicht verwechselt und mit unseren heutigen Methoden nicht hinreichend sicher getrennt werden können.

Die Aufgabe der zytologischen Untersuchung wird auch bei diesen Zellen vorwiegend darin bestehen, die Bedingungen ihres Erscheinens und ihre sekundären Veränderungen genauer zu erforschen.

II. Einige neue Ergebnisse aus eigenen zytologischen Beobachtungen.

Von einer ins Einzelne gehenden Schilderung der Ergebnisse meiner eigenen zytologischen Untersuchungen, soweit sie im Dienste der klinischen Diagnostik angestellt wurden, glaube ich hier absehen zu dürfen, da meine Befunde in vielen wesentlichen Punkten mit dem übereinstimmen, was die kritische Betrachtung der vorliegenden Literatur ergeben hat, und da meine Erfahrungen zum Teil bereits bei der Besprechung der Literatur erwähnt worden sind, zum Teil bei der nachfolgenden Zusammenfassung berücksichtigt werden sollen. Eine nachträgliche, leider unvollständige Zusammenstellung meines Materials, das fast sämtliche in den letzten 4 Jahren in der Erlanger medizinischen Klinik erhaltenen Punktions- und Probepunktionsflüssigkeiten umfaßt, ergibt: 34 Fälle von sogenannter primärer tuberkulöser Pleuritis mit serofibrinösem oder hämorrhagischem Exsudat, 10 Fälle von sogenannter sekundärer tuberkulöser seröser Pleuritis (bei klinisch nachweisbarer Lungentuberkulose), 5 Fälle von eitriger (käsiger) tuberkulöser Pleuritis (darunter 3 Fälle von tuberkulösem Pyopneumothorax), 33 Fälle von akut-infektiöser Pleuritis (darunter 9 Fälle von metapneumonischer Pleuritis, 2 Fälle von rheumatischer Pleuritis), 2 Fälle von traumatischer Pleuritis, 11 Fälle von Hydrothorax infolge von Herz- und Nierenleiden, 7 Fälle von Karzinose der Pleura, 4 Fälle von Sarkom der Pleura; 7 Fälle von tuberkulöser Peritonitis, 1 Fall von akut perit. Reizung bei Pankreasnekrose, 7 Fälle von Aszites bei Leberzirrhose, 1 Fall von Aszites bei Pfortaderthrombose mit hämorrhagischer Infarzierung des Dünndarms, 1 Fall von Pfortaderstauung durch Karzinom, 5 Fälle von Karzinose des Peritoneum,

2 Fälle von Sarkom des Peritoneum. Da die überwiegende Mehrzahl von diesen 130 Fällen wiederholt, viele Fälle sehr oft punktiert und regelmäßig zytologisch untersucht wurden, so ist die Zahl der zytologisch untersuchten Flüssigkeiten eine ziemlich ansehnliche.

Ohne nochmals eine Übersicht über das zytologische Verhalten dieser verschiedenen Gruppen zu geben, deren Aufzählung lediglich ein Bild von der Grundlage meiner Erfahrungen gewähren soll, möchte ich im folgenden versuchen, die Aufmerksamkeit auf einige besondere Beobachtungen zu lenken, die mir allgemeineres Interesse zu verdienen scheinen.

Zuvor aber fühle ich mich verpflichtet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Penzoldt, für die vertrauensvolle Überlassung des gesamten Materials und für die Bereitstellung aller klinischen Hilfsmittel ebenso wie für vielfache Förderung meiner Arbeiten durch Anregung und Beratung an dieser Stelle meinen ergebensten Dank zum Ausdruck zu bringen.

I. Bemerkungen zur Technik der Untersuchung.

Die notwendige Trennung der Zellen vom Serum wird bekanntlich in den sero-fibrinösen Exsudaten sehr erschwert durch die Bildung von Fibringerinnseln, die sich bald nach der Extraktion der Flüssigkeit aus der serösen Höhle einstellt. Widal et Ravaut 233 u. 240), Dopter et Tanton u. a. suchten diesem Übelstande durch regelmäßige Defibrination der Flüssigkeit (durch Schütteln mit Glasperlen) abzuhelfen. Sabrazès et Muratet, Barjon et Cade 16—18), Descos traten dagegen für die Methode „der unmittelbaren Zentrifugation“ (d. i. unmittelbar nach der Entnahme der Flüssigkeit und vor der Abscheidung eines Gerinnsels) ein, da bei der Defibrination doch viele Polynukleäre verloren gehen. Wiewohl vergleichende Untersuchungen keine erheblichen Differenzen in den Resultaten der beiden Methoden ergeben haben, so ist doch die Methode der unmittelbaren Zentrifugation, schon weil sie viel einfacher und schonender ist, zweifellos überall da vorzuziehen, wo man, wie bei klinischem Material, in der Lage ist, die Zentrifugation und die mikroskopische Untersuchung unmittelbar an die Entnahme anzuschließen. Hat sich aber erst einmal ein Gerinnsel gebildet, so genügt es meines Erachtens für praktisch diagnostische Zwecke, wenn man das Gerinnsel mit einer Platinöse faßt, durch gründliches Ausschütten in der Flüssigkeit möglichst viele Zellen aus dem Gerinnsel befreit und dann nach Entfernung des Gerinnsels zentrifugiert. Auf die Zentrifugation folgt nach Widal die mikroskopische Untersuchung der gefärbten Präparate des Bodensatzes; dagegen ist die Untersuchung frischer Präparate, obgleich die frische Untersuchung bald nachher von Tuffier et Milian u. a. empfohlen wurde, anscheinend nur von verhältnismäßig wenigen Autoren angewendet worden. Diese Vernachlässigung ist zu bedauern und entschieden zu widerraten. Die Beobachtung der Zellen im frischen, zum Teil noch im lebenden Zustand gewährt mancherlei Aufschlüsse, die das Kunstprodukt der fixierten

und gefärbten Zelle nicht zu geben vermag, und namentlich von den protoplasmareichen endothelialen Zellen und von den Geschwulstzellen erhält man im frischen Präparat ein viel klareres Bild, als im gefärbten Präparate, zumal die großen Zellen oft schlecht am Glase haften und sich weniger gut fixieren und färben lassen. Der Vergleich eines frischen und eines gefärbten Praparates von dem Sediment einer gewöhnlichen Hydrothoraxflüssigkeit zeigt diesen Unterschied auf das deutlichste. Wenn es sich um den Gehalt einer Flüssigkeit an Endothelzellen oder wenn es sich um die Diagnose von Geschwulztzellen handelt, scheint mir die frische Untersuchung unentbehrlich zu sein, sie ist zugleich die beste und einfachste Methode zur Fesstellung verschiedener Degenerationszustände. Für die Färbung der Präparate hat sich uns die MAY-GRÜNWALDsche Eosin-Methylenblau-Mischung am besten bewährt. — Hinsichtlich der technischen Schwierigkeiten bei der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis s. Seite 54.

2. Die Lymphozytose bei der tuberkulösen Pleuritis ein Zeichen der Abschwächung der Infektion; der Gehalt an Leukozyten ein Gradmesser für die Schwere der lokalen tuberkulösen Erkrankung.

Was zunächst die tuberkulöse Pleuritis betrifft, so bestätigen meine Beobachtungen durchaus das Gesetz von der Lymphozytose der scheinbar primären tuberkulösen Exsudate; neben den Lymphozyten findet sich eine wechselnde Menge von Erytrozyten; polymorphkernige Leukozyten sind nur im Initialstadium in reichlicher Menge vorhanden und verschwinden in der Regel rasch. Ich möchte nun aber hervorheben, daß auch eine längere Persistenz von polymorphkernigen Leukozyten im Exsudat vorkommt und daß diese nicht etwa gegen Tuberkulose spricht, sondern vielmehr als ein Zeichen einer schwereren tuberkulösen Erkrankung der Pleura angesehen werden darf. Wenn wir unsere Fälle nach den von BARD (s. S. 15) angegebenen Gesichtspunkten der klinischen Einteilung betrachten, so können wir eine gewisse Übereinstimmung in der Größe des Exsudates, in der Gutartigkeit des Verlaufes und in der Reinheit der Lymphozytose feststellen. Je größer und freier sich ein Exsudat entwickelt, um so reiner pflegt sich in kurzer Zeit die lymphozytische Formel herauszubilden. Wenn dagegen neben den überwiegenden Lymphozyten längere Zeit eine ansehnliche Zahl von polynukleären Leukozyten im Exsudat zurückbleibt, so weist meistens gleichzeitig auch eine Reihe von klinischen Erscheinungen (wie unregelmäßige

Ausbreitung des Exsudates, mangelhafte Resorption, schlechte Ausdehnungsfähigkeit der Lunge, reichliche Schwartenbildung, oder event. bald nachfolgende Zeichen einer beginnenden Lungenerkrankung) darauf hin, daß eine schwerere und ungünstiger verlaufende Form von tuberkulöser Pleuritis vorliegt. Andrerseits ist nun festgestellt, — und ich kann das auch durch eine Reihe von eigenen Beobachtungen bestätigen, — daß bei der sogenannten sekundären tuberkulösen Pleuritis d. h. bei der tuberkulösen Pleuritis, welche eine klinisch nachweisbare Lungentuberkulose begleitet, der Zellgehalt des Exsudates zwar in der Regel ein gemischter ist, daß aber auch hier Exsudate mit nahezu reinem Lymphozytengehalt vorkommen, und daß diese „sekundären" lymphozytischen Exsudate ebenso wie die primären relativ günstig zu verlaufen pflegen. Dagegen besteht in den käsigen tuberkulösen Exsudaten, in denen die Bazillen offenbar mehr und mehr die Oberhand gewonnen haben, die Mehrzahl der Zellen aus polymorphkernigen Leukozyten, die freilich gewöhnlich größtenteils derartig degeneriert sind, daß ihre Abstammung oft schwer erkennbar ist.

Nach alledem können wir die Lymphozytose nicht etwa als eine spezifische Reaktion auf jede tuberkulöse Infektion betrachten. Ebenso wenig aber ist die Lymphozytose eine Eigentümlichkeit der primären Pleuratuberkulose. Ist es schon von vorneherein wenig wahrscheinlich, daß die lymphozytäre Reaktion von dem Grade der Erkrankung der unterliegenden Lunge (oder gar von der Möglichkeit des klinischen Nachweises einer Lungenerkrankung, wie sie in der Unterscheidung der „primären" und „sekundären" Pleuratuberkulose zum Ausdruck kommt) abhängig ist, so wird diese Annahme durch die Feststellung des Vorkommens einer reinen Lymphozytose bei der sekundären Pleuratuberkulose direkt widerlegt. Wir müssen also nach anderen Ursachen für die eigentümliche Erscheinung der lymphozytären Reaktion bei fast allen primären und bei manchen sekundären tuberkulösen Pleuritiden suchen, und auf diese Ursachen weist uns das Zusammentreffen der Lymphozytose mit einem relativ gutartigen Verlaufe der Erkrankung hin.

Bekanntlich war der relativ günstige Verlauf und die anscheinend völlige Heilbarkeit der sog. idiopathischen Pleuritis einer der Hauptgründe, der die Erkennung der Zugehörigkeit dieser Pleuritisform zur Tuberkulose erschwerte. Nachdem nun aber der tuberkulöse Ursprung der Pleuritis erwiesen war, lag die Annahme nahe (Landouzy, Dieulafoy, Bard), daß wir es bei den meisten primären tuberkulösen Pleuritiden mit einer abgeschwächten Form von Tuberkulose zu tun haben. Diese aus der klinischen Erfahrung gewonnene Anschauung erhielt eine wesentliche Stütze durch den bakteriologischen Nachweis einer sehr geringen Virulenz des pleuritischen Exsudates im Vergleich zu anderen tuberkulösen Exsudaten. So stellten Bezançon et Griffon u. a. fest, daß 50—60 ccm einer tuberkulösen Pleuraflüssigkeit meist unzureichend sind, um ein Kaninchen mit Tuberkulose zu infizieren, während dazu 3 ccm Liquor cerebrospinalis von tuberkulöser Meningitis genügen. Es ist darnach eigentlich nur noch die Frage zu beantworten, ob es sich bei der tuberkulösen Pleuritis von Anfang an um eine abgeschwächte Infektion, d. h. um eine geringere Virulenz der eindringenden Infektionserreger handelt, oder ob die Abschwächung der Krankheitserreger erst im Laufe der Entwicklung der Krankheit zustande kommt. Spricht schon der meist durch schwere Krankheitserscheinungen und hohes Fieber ausgezeichnete Beginn und der regelmäßige zyklische Verlauf der Krankheit für die letztere Annahme, so wurde diese weiter gestützt durch die Beobachtung, daß die Virulenz des tuberkulösen Exsudates im Beginn am stärksten ist und mit dem weiteren Verlauf der Krankheit progressiv abnimmt. Erst durch die Reaktion der Pleura scheint die Abschwächung der Bazillen bewirkt zu werden. Ramond, der sich jüngst in einer interessanten vergleichenden Studie mit den Unterschieden der Exsudatflüssigkeit der primären Pleuratuberkulose und der tuberkulösen Meningitis beschäftigte, glaubte die erfolgreiche Reaktion der Pleura erstens auf die Schnelligkeit der Einschließung und Isolierung des Infektionsherdes durch einen Wall von zelligem und fibrinösem Exsudat, zweitens aber und namentlich auf die Möglichkeit der Anhäufung einer großen Flüssigkeitsmenge zurückführen zu sollen, die, abgesehen

von ihren bakteriziden und antitoxischen Wirkungen, vor allem eine für den Krankheitsverlauf sehr günstige Verdünnung der Gifte zur Folge habe. Mag diese Erklärung richtig sein oder nicht; an der Tatsache, daß die gesunde Pleura mit sehr guten Abwehrmitteln versehen ist, ist heute kaum mehr zu zweifeln. Während man früher die Pleura für ein besonders empfindliches, leicht zu infizierendes Organ zu halten geneigt war, wird man in neuerer Zeit immer mehr zu der Anschauung gedrängt, daß die (intakte!) Pleura vielmehr ein wichtiges Schutz- und Abwehrorgan der Lungen darstellt, das korpuskuläre Elemente der verschiedensten Art aufzunehmen und mit dem Lymphstrom fortzuschaffen vermag und auch ein gewisses Maß von virulenten Bakterien unschädlich machen kann (STINTZING, GROBER[78]), NÖTZEL u. a.). Die große natürliche Resistenz der normalen Plaurahöhle gegenüber Bakterien wird jedoch gebrochen, sobald ein Pneumothorax eintritt (NÖTZEL). Daß die Abwehrvorrichtungen der Pleura gegenüber den Tuberkelbazillen sehr gute sein müssen, das beweisen meines Erachtens vor allem die Erfahrungen der pathologischen Anatomie. Denn wenn die Pleura für den Kampf mit den Tuberkelbazillen nicht gut ausgestattet wäre, dann müßten zweifellos viel häufiger spezifisch tuberkulöse Veränderungen der Pleura bei Sektionen gefunden werden. Tatsächlich findet man in den Pleuren Tuberkulöser in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle nur schwielige Verdickungen und solide Verwachsungen der Pleurablätter, d. h. also die Reste offenbar völlig ausgeheilter tuberkulöser Erkrankungen, und nur relativ selten sieht man noch spezifisch tuberkulöse Herde in der Pleura, auch wenn der Patient an einer ausgebreiteten Tuberkulose der Lungen oder anderer Organe zu Grunde gegangen ist. Auch nach den klinischen Beobachtungen, insbesondere nach dem auffallend regelmäßigen Verlauf der sogen. primären Pleuratuberkulose müssen wir annehmen, daß die Fähigkeit der Pleura, die Tuberkelbazillen abzuschwächen und schließlich zu vernichten, eine ziemlich allgemeine Eigenschaft der menschlichen Pleura ist, die allerdings wohl durch individuelle Verschiedenheit der Dispotion des ganzen Organismus beeinflußt sein dürfte. Es ist daher zu vermuten, daß der Ablauf einer tuberkulösen Infektion der Pleura nicht

sowohl von dem Zustand der unterliegenden Lunge, als vielmehr von dem Erhaltensein der normalen Funktion der Pleura selbst abhängig ist.

Kehren wir nach dieser Abschweifung zu der Frage nach der Ursache der Lymphozytose im Exsudat der Pleuratuberkulose zurück, so ist es nach den mitgeteilten klinischen und bakteriologischen Beobachtungen entschieden das wahrscheinlichste, daß die Lymphozytose sich erst dann in immer reinerer Form ausbildet, wenn es der ersten energischen mit Leukozytose einhergehenden Reaktion der Pleura gelungen ist, die Virulenz der Infektionserreger abzuschwächen und wenn infolgedessen der infektiöse Reiz nicht mehr stark genug ist, um eine weitere Emigration von Polynukleären zu veranlassen*). So wird die Lymphozytose des Exsudates zur typischen Reaktion für die abgeschwächten Formen von Tuberkulose, bezw. für die abgeschwächten Stadien der tuberkulösen Erkrankung und sie ist insofern zugleich ein Zeichen eines (namentlich im Verhältnis zur Ausdehnung der Erkrankung) relativ gutartigen Verlaufes. Selbstverständlich betrifft diese günstige Prognose nur den Ablauf der lokalen Erkrankung; trotz guter Ausheilung der Pleuritis kann der tuberkulöse Prozeß im subpleuralen Gewebe, in anderen serösen Häuten, in der Lunge fortschreiten, wie mich erst kürzlich wieder ein Fall lehrte, der nach überraschender Ausheilung einer doppelseitigen äußerst schweren hämorrhagischen Pleuritis an tuberkulöser Perikarditis und beginnender Peritonitis zu Grunde ging. Der verschiedene Gehalt an polynukleären Leukozyten aber wird, vorausgesetzt, daß sekundäre Einflüsse auszuschließen sind, zu einer Art von Gradmesser für die Schwere der lokalen tuberkulösen Erkrankung. Möglicherweise werden sich dadurch im einzelnen noch schärfere Unterschiede zwischen den verschiedenen klinischen Formen der tuberkulösen Pleuritis herausfinden lassen.

---

*) Die von BARTEL ausgesprochene Vermutung, daß gerade die Lymphozyten einen hemmenden Einfluß auf den Tuberkelbazillus „bezüglich dessen Wirkung auf den lebenden Organismus“ auszuüben vermöchten, während die Leukozyten weniger wirksam wären, erscheint vorläufig nicht genügend begründet.

3. Die geringe Beeinflußbarkeit der tuberkulösen serösen Exsudate durch äußere Einwirkungen im Gegensatz zu der Veränderlichkeit des Zellgehaltes aller sogenannten mechanischen Ergüsse.

Es ist oben wiederholt davon die Rede gewesen, daß nach Punktionen und anderen äußeren Eingriffen viele serösen Ergüsse wesentliche Veränderungen ihrer zellulären Zusammensetzung erkennen lassen. Diese Veränderungen bestehen, abgesehen von einer ganz erheblichen Zunahme der gesamten Zellmasse, hauptsächlich in einer beträchtlichen Vermehrung der Endothelzellen und der polymorphkernigen Leukozyten.

Vergleichende Untersuchungen haben mir nun aber mit aller Bestimmtheit gezeigt, daß eine solche Veränderlichkeit des Zellgehaltes nur bei den Stauungstranssudaten, bei den hydrämischen Transsudaten und bei den Ergüssen im Gefolge von Neubildungen, d. i. also bei allen sogen. „mechanischen" Ergüssen zu beobachten ist, während sich die entzündlichen Exsudate und speziell die tuberkulösen Ergüsse der Pleura absolut anders verhalten.

In dem serösen Exsudat der tuberkulösen Pleuritis habe ich bei zahlreichen Untersuchungen, über die ich an anderer Stelle berichten werde, eine wesentliche Verschiebung der zellulären Zusammensetzung nach einfachen Probepunktionen und Punktionen niemals gesehen. Die einzige bemerkenswerte Veränderung, die man namentlich nach Entleerungen größerer Exsudatmengen konstatieren konnte, war das Auftreten spärlicher eosinophiler Zellen; dagegen nahm die Zahl der etwa noch vorhandenen polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten und der Endothelien trotz der durch die Punktionen möglicherweise veranlaßten frischen Reizungen in der Regel rasch ab; die Exsudatflüssigkeit entledigte sich mehr und mehr aller nicht lymphozytären Zellelemente, sie wurde immer reiner lymphozytisch. Dabei fand zweifellos, wenn sich das Exsudat nach der Punktion zum Teil wieder ansammelte, manchmal sehr rasch eine starke Vermehrung der Lymphozyten statt, die unter anderem auch in dem Erscheinen zahlreicher

etwas größerer (jugendlicher) Lymphozytenformen zum Ausdruck zu kommen schien.

Diese Unveränderlichkeit des Zellgehaltes der tuberkulösen Exsudate nach Punktionen ist theoretisch interessant und eröffnet zugleich die Möglichkeit, mit Hilfe wiederholter Probepunktionen die Einwirkung anderer therapeutischer Maßnahmen auf die Reaktion der erkrankten Serosa zu studieren und daraus eventuell Nutzen für die Therapie zu ziehen. Außerdem ist sie aber unter Umständen auch diagnostisch zu verwenden: Ein Gleichbleiben der lymphozytären Formel nach mehrfachen Punktionen spricht mit um so größerer Wahrscheinlichkeit für die tuberkulöse Ätiologie; und bei alten Ergüssen unklarer Ätiologie, die vorwiegend Lymphozyten enthalten, ist gelegentlich eine Wiederholung der zytologischen Untersuchung nach mehrfachen Probepunktionen oder Punktionen zu empfehlen, um durch Feststellung des Einflusses dieser Punktionen auf den Zellgehalt der Flüssigkeit die Diagnose zu sichern.

4. Leukozytenreiche sterile Exsudate der Pleura im Gefolge chemischer Reizungen oder rasch vorübergehender Infektionen und endothel- und lymphozytenhaltige (scheinbar harmlose) Exsudate in der Nachbarschaft schwerer Infektionsherde.

Bei der akuten serofibrinösen und eitrigen Pleuritis kann eine oberflächliche zytologische Untersuchung in zweifacher (entgegengesetzter) Richtung zu folgenschweren Trugschlüssen Veranlassung geben. Der erste Punkt, der bereits in der Literaturübersicht erwähnt wurde, betrifft das Vorkommen von eitrigen oder wenigstens an Eiterzellen reichen Exsudaten, die keine Infektiosität besitzen und einer spontanen Resorption zugänglich sind, ohne einer operativen Behandlung zu bedürfen. In der Mehrzahl dieser Fälle war das Exsudat sicher anfänglich infektiösen Ursprungs und es sind erst durch die Reaktion der Serosa in mehr oder weniger kurzer Frist die im Exsudat anfänglich enthaltenen Krankheitserreger unschädlich gemacht worden; dies Verhalten zeigen ganz besonders

die pleuritischen Exsudate, die sich im Verlaufe oder im unmittelbaren Gefolge einer krupösen Pneumonie entwickeln. In manchen Fällen handelt es sich aber von vornherein nur um eine intensive chemische Reizung der Pleura durch einen Infarkt oder anderen keimfreien Krankheitsherd. In jedem Falle ist zur sicheren Beurteilung eines solchen sterilen eiterzellenreichen Exsudates eine sorgfältige (mikroskopische und kulturelle) bakteriologische Untersuchung notwendig, um die Anwesenheit von infektiösen Keimen mit Bestimmtheit ausschließen zu können. Aber die zytologische Untersuchung ist dabei durchaus nicht wertlos und kann (namentlich bei bestehendem Zweifel an der Exaktheit und an der Beweiskraft der angewendeten bakteriologischen Untersuchungsmethode) vieles zur Erkennung der Natur der Exsudate beitragen: freilich darf sich hier die zytologische Untersuchung nicht auf die Feststellung der einzelnen Zellarten und ihres Mischungsverhältnisses beschränken, sondern sie muß sich vor allem auch auf eine Beobachtung der mehr oder weniger guten Konservierung der Exsudatzellen bezw. der verschiedenen Degenerationszustände der Zellen erstrecken. Ich werde darauf unten zurückkommen.

Wie in den vorstehend geschilderten Fällen eine gründliche zytologische Untersuchung im Vereine mit der Bakterioskopie dazu dient, die Gutartigkeit eines eitrigen Exsudates und die Überflüssigkeit eines chirurgischen Eingriffes zu erkennen, so hängt andererseits in einer zweiten jetzt zu besprechenden Gruppe von Fällen sehr viel von der richtigen Deutung eines bei oberflächlicher Betrachtung harmlos erscheinenden zytologischen Befundes ab, um die Schwere der Erkrankung aufzuklären und einen der operativen Behandlung dringend bedürftigen versteckten Infektionsherd aufzufinden. Ich habe hier den zytologischen Befund derjenigen pleuritischen Exsudate im Auge, die sich infolge einer umschriebenen infektiösen Erkrankung der Nachbarschaft und zwar entweder eines benachbarten anderen Organs oder eines abgeschlossenen Teiles der Pleura selbst entwickeln. Es ist sicher, daß sich an kleine Empyeme der Pleura, ferner an subphrenische Abszesse und an andere der Pleura benachbarte akute Entzündungen Reizungen der

übrigen Pleura anschließen, die zu ziemlich ausgedehnten Exsudationen in den Pleuraraum Veranlassung geben. Die klinische Bedeutung dieser Exsudate, die man wohl zu den von Ravaut[179]) und Descos erwähnten pleurésies par lésions de voisinage rechnen muß, ist relativ wenig bekannt und auch von den eben genannten Forschern offenbar nicht richtig beurteilt worden. Die zelluläre Zusammensetzung der Ergüsse ist eine sehr überraschende und läßt bei flüchtiger Betrachtung keineswegs eine ernste Erkrankung als Ursache vermuten. Man findet neben allerdings meist vorwiegenden polymorphkernigen Leukozyten und einer wechselnden Zahl von Erytrozyten auffallend viele einkernige Zellen von der Beschaffenheit der Lymphozyten und mehr oder weniger zahlreiche Endothelzellen, während Bakterien fehlen. Die zytologische Formel erinnert an die Pleuritis beim Lungeninfarkt, bisweilen gestattet sie aber auch an ein frisches tuberkulöses Exsudat zu denken; jedenfalls kann das reichliche Vorhandensein von Lymphozyten und Endothelien ebenso wie der Mangel an Bakterien leicht dazu verführen, auf eine relativ gutartige Ätiologie zu schließen. Und man kann so dahin kommen, die Suche nach dem auf Grund der klinischen Erscheinungen mit Wahrscheinlichkeit angenommenen Eiterherd einstweilen aufzugeben. In der Tat verfüge ich über sechs Fälle von abgesacktem Empyem der Pleura und über einen Fall von subphrenischem Abszeß, in denen eine solche in der weiteren Umgebung ausgebreitete exsudative Pleuritis mit der geschilderten zytologischen Eigentümlichkeit die Diagnose erschwerte und in denen zum Teil erst nach vielfachen Probepunktionen und mehrtägigem Intervall die Auffindung des Infektionsherdes gelang. Die Kenntnis dieses zytologischen Verhaltens ist von großer praktischer Wichtigkeit. Man muß wissen, daß eine solche nach ihrer zytologischen Formel ziemlich harmlos erscheinende pleuritische Reizung in der Umgebung schwerer Infektionsherde vorkommt und darf bei klinisch begründetem Verdacht auf einen Eiterherd die Suche darnach nicht aufgeben, wenn man, wie so oft, zunächst nur das Exsudat der in der Umgebung entwickelten Pleuritis gefunden hat.

Es ist mir nun aber nach meheren eigenen Beobachtungen, von denen unten die Rede sein wird, sehr wahrscheinlich, daß ein tieferes Zellstudium hinsichtlich der Art der degenerativen Veränderungen auch hier wenigstens in manchen Fällen Aufklärung bringen kann.

Aus der Schilderung des zytologischen Verhaltens dieser in der Umgebung von Infektionsherden entwickelten serösen Exsudate ist ohne weiteres zu entnehmen, daß es sich in den erwähnten Fällen nicht etwa nur um die Erscheinung der Senkung der Formbestandteile gehandelt hat, auf deren Vorkommen in größeren pleuritischen Ergüssen PENZOLDT [166]) u. a. aufmerksam gemacht haben. In den letzteren Fällen ist naturgemäß nur die Zahl der Zellen in dem oberen mehr geklärten Teil des Exsudates vermindert, während die Art der Zellen die gleiche sein muß wie in dem unteren zellreichen Abschnitt.

5. Diagnostische Verwertung der degenerativen Veränderungen der Exsudatzellen.

Während man die einzelnen Zellformen und das verschiedene Mischungsverhältnis der einzelnen Zellarten bei den verschiedenen Krankheitsprozessen sehr eingehend studiert hat, sind die degenerativen Veränderungen, welche die Exsudatzellen unter dem Einfluß der verschiedenen Infektionen erleiden, viel zu wenig beachtet worden. Wie oben bereits bemerkt, war HELLY [87]) der einzige, der sich mit der Frage der Degenerationserscheinungen befaßt hat und der im Experiment (nach Injektion von Bakterien in die Pleurahöhle) eine Reihe von Unterschieden in der Art der Zelldegeneration bei verschiedenen Infektionserregern feststellen konnte. Wenn das schon in der für diese Verhältnisse plumpen Versuchsanordnung des Tierexperiments gelang, so sind derartige Unterschiede wohl erst recht bei den Infektionskrankheiten des Menschen zu erwarten, bei denen außer der Verschiedenheit der Erreger viel bedeutendere Unterschiede in dem Wege und in der Schwere der Infektion, in der Virulenz und der Empfänglichkeit bestehen. Es ist daher verwunderlich, daß hierüber bisher verhältnismäßig wenig bekannt geworden ist. In einer Arbeit, die sich mit der phagozytären

Rolle und mit dem Schicksal der Endothelzellen in den Ergüssen der serösen Höhlen beschäftigt, weisen WIDAL, RAVAUT et DOPTER lediglich daraufhin, daß die Endothelplakards in den aseptischen Ergüssen lange Zeit persistieren, daß sich die Endothelien dagegen in allen bakteriellen Ergüssen schnell trennen und dann entweder verschwinden oder aber eine phagozytäre Funktion übernehmen. Von WOLFF [250]) u. a. wurde betont, daß die in Degeneration befindlichen Zellformen oft schwer zu erkennen und leicht mit anderen Zellarten verwechselt werden können. Über die diagnostische Bedeutung der verschiedenen Degenerationsformen habe ich keine Angabe gefunden.

a) Die Degenerationsformen der polymorphkernigen Leukozyten bei der primären tuberkulösen Pleuritis. Bildung von sogen. Pseudolymphozyten.

Unter denjenigen Zellen, die häufig zu Verwechslungen Veranlassung gegeben haben, darf ein besonderes Interesse eine eigentümliche Zellform beanspruchen, die EHRLICH [60]) zuerst bei einem Fall von hämorrhagischen Pocken und in pleuritischen Exsudaten beobachtet und unter dem Namen der „Pseudolymphozyten" beschrieben hat. EHRLICH leitete diese Zellen von den vielkernigen neutrophilen Leukozyten ab und faßte sie als Degenerationsformen der Polynukleären auf. Später hat namentlich WOLFF wiederholt auf ihr häufiges Vorkommen in pleuritischen Exsudaten aufmerksam gemacht und der EHRLICHschen Anschauung zugestimmt. Trotzdem sind diese Formen merkwürdig wenig bekannt geworden, sie erregten immer wieder neues Aufsehen und wurden entweder mit Lymphozyten oder (häufiger) mit kernhaltigen roten Blutkörperchen verwechselt. Wenn das sogar WIDAL [233]) selbst passiert ist, so wird man sich kaum wundern, daß diese Zellen auch in den letzten Jahren noch mehrfach verkannt worden sind. Ihr Anblick ist in der Tat für den Untersucher, der diese Zellen nicht wenigstens aus Beschreibungen kennt, oft ein überraschender: die Zellen haben oft nur die Größe von kleinen Lymphozyten und sie bestehen aus

einem relativ großen runden chromatinreichen und sich daher intensiv färbenden Kern und aus einem Protoplasmasaum, der oft keine neutrophilen Körner mehr erkennen läßt, sondern eine homogene Struktur aufweist und mit eosinhaltigen Farbgemischen einen blaß rosaroten Farbton annimmt; in bezug auf Beschaffenheit von Protoplasma und Kern zeigen die Zellen also eine weitgehende Übereinstimmung mit dem Aussehen kernhaltiger Erythrozyten, und nur dann, wenn der Protoplasmasaum sehr schmal ist, ähneln sie mehr den Lymphozyten, von denen sie sich freilich stets durch die Farbreaktion des Protoplasmas unterscheiden. Allerdings sieht man nun, wenn diese Zellform, wie gewöhnlich, nicht vereinzelt ist, bei weiterer Durchsicht der Präparate alle möglichen Übergangsformen, welche die Abstammung der Zellen von den polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten mehr oder weniger leicht erkennen lassen: zunächst in der Struktur ganz ähnliche aber etwas größere und protoplasmareichere Formen mit einem oder mehreren (bisweilen 4—6) kleinen chromatinreichen Kernen, — Zellen, die man zum Teil wohl auch für mehrkernige Erythrozyten halten könnte —; dann ähnliche Zellen, in denen die runden Kerne durch Brücken verbunden und somit als Teile eines verästelten Kerns erkennbar sind, endlich Zellen, deren Protoplasma noch deutliche neutrophile Granulation aufweist. Es scheint, daß diese Degenerationsformen auf verschiedene Weise aus den Leukozyten hervorgehen können; einmal durch Schrumpfung der ganzen Zelle mitsamt dem Kern, andrerseits durch Zerfall des polymorphkernigen Leukozyts in mehrere kernhaltige Fragmente. An der Tatsache der Abstammung dieser sogenannten „Pseudolymphozyten“ (im weitesten Sinne) von den polynukleären Leukozyten ist heute nicht mehr zu zweifeln. Die allgemeine pathologische und klinische Bedeutung dieser eigentümlichen Degenerationserscheinung ist nun aber meines Erachtens bisher zu wenig untersucht und nicht genügend gewürdigt worden. Wenn z. B. Raubitschek in seinem neuesten Referat der Vermutung Raum gibt, daß man Pseudolymphozyten nur in Exudaten mit polynukleärem Typus finde, so daß durch sie der Charakter des Exsu-

dates nur schwer mißdeutet werden könne, so widerspricht das entschieden den Tatsachen. Nach meinen Beobachtungen trifft man diese Zellen am häufigsten in den lymphozytenreichen serösen Exsudaten infolge von Tuberkulose; namentlich bei der sogenannten primären tuberkulösen Pleuritis scheint diese Degenerationsart für die anfänglich im Exsudat enthaltenen polynukleären Leukozyten geradezu die typische zu sein; wenigstens kann ich mich nicht erinnern, jemals andere Degenerationsformen an den polynukleären Leukozyten in dem Exsudat der primären Pleuritis gesehen zu haben. Dagegen habe ich die in Rede stehenden Degenerationsformen in den ersten 14 Tagen der Erkrankung niemals vermißt und oft in großer Menge angetroffen. Ich glaube behaupten zu dürfen, daß in jeder einigermaßen frischen serofibrinösen Pleuritis tuberkulöser Ätiologie ein Teil der im Exsudat vorhandenen polymorphkernigen Leukozyten diese Degenerationsformen aufweist. Ihr Fehlen würde ich unter Umständen für ein wichtiges, auch diagnostisch verwertbares Kennzeichen halten. Ihre Anwesenheit, die mir zwar immer als eine erwünschte Ergänzung des charakteristischen zytologischen Bildes erschienen ist, gestattet an sich leider keine besonderen Schlüsse deswegen, weil gleiche oder ähnliche Degenerationsformen auch in serösen Ergüssen anderer Ätiologie vorkommen; so habe ich sie gelegentlich auch bei Neoplasmen gesehen, freilich in weit geringerer Zahl. Übrigens muß man wohl Ross Recht geben, wenn er den Ausdruck „Pseudolymphozyt“ für irreführend und unnütz erklärte; eine treffendere Benennung wäre wünschenswert. Da die Degeneration hauptsächlich in einer Schrumpfung von Zelleib und Kern besteht, an die sich wohl meist erst später eine Homogenisierung des Protoplasmas und eventuell ein Zerfall des verdichteten Kerns anschließt, so könnte man die Zellen vielleicht einfach als geschrumpfte Leukozyten bezeichnen.

b) Integrität der Eiterzellen in aseptischen Exsudaten; Degenerationsformen in akut-infektiösen Exsudaten und in den (anscheinend harmlosen) toxischen Exsudaten in der Nachbarschaft von Infektionsherden.

Praktisch erheblich wichtiger scheint mir die Beachtung der Degenerationsformen der polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten in den serösen und eitrigen Exsudaten bei den akuten Infektionsprozessen zu sein. Hier ist aus der Literatur die bemerkenswerte Mitteilung von WIDAL[242]) zu wiederholen, daß die aseptischen puriformen Exsudate durch Integrität der neutrophilen Leukozyten ausgezeichnet sind. Diese Angabe kann ich nur bestätigen. Freilich ist es natürlich, daß auch in den von Anfang an sterilen Ergüssen die in die Flüssigkeit abgestoßenen bezw. ausgewanderten Zellen nach und nach der Degeneration verfallen und je nach der Beschaffenheit des umgebenden Mediums mehr oder weniger rasch zugrunde gehen müssen, und es ist ferner selbstverständlich, daß ceteris paribus die Zellen um so besser erhalten sind, je frischer der Krankheitsprozeß ist, und je schneller er sich entwickelt hat. Aber das Alter des Entzündungsprozesses spielt trotzdem für das Zustandekommen mikroskopisch nachweisbarer Degenerationserscheinungen zweifellos nur eine relativ geringe Rolle; ein Vergleich der Zellen einer älteren nicht infizierten Flüssigkeit mit einem noch ziemlich frischen infektiösen Exsudat zeigt ohne weiteres, daß Art und Umfang der Zelldegeneration in erster Linie von der Ursache des Krankheitsprozesses abhängen. Es ist eine alte Beobachtung, daß in allen bakterienhaltigen Exsudaten die Eiterzellen zum großen Teil schwere degenerative Veränderungen zeigen*), und es ist, wie oben erwähnt, experimentell erwiesen, daß diese Schädigung der Zellen durch infektiös-toxische,

*) So hat im Jahre 1889 MARCHAND[128]) auf den Unterschied zwischen der gutartigen reaktiven Entzündung, bei der die eingewanderten Zellen größtenteils in ihrer Integrität erhalten bleiben, und der eitrigen (durch parasitäre Einwirkungen hervorgebrachten) Entzündung hingewiesen, bei der die eingewanderten Zellen sehr bald zugrunde gehen. — Weitere Angaben und ausführliche Literaturberichte über die Degenerationen der Leukozyten finden sich bei BÜNGNER, MARCHAND[130]), HELLY[87]).

von den Bakterien abgeschiedene bezw. aus dem Zerfall von Bakterienleibern hervorgehende Substanzen bewirkt wird. Bis zu einem gewissen Grade ist wohl die Annahme berechtigt, daß in dem Umfange und der Schwere der Zelldegeneration die mehr oder minder große Widerstandskraft der Körperzellen zum Ausdruck kommt, und daß der Kliniker in die Lage gesetzt ist, auf Grund der Betrachtung der Morphologie der Exsudatzellen sich ein Bild von dem jeweiligen Stande des Kampfes zwischen dem Organismus und den Infektionserregern zu machen, wenigstens soweit er von den ausgewanderten Zellen entschieden wird. Andrerseits ist es jedoch durch verschiedene Untersuchungen wahrscheinlich gemacht, daß der Zerfall der Zellen dem Organismus auch Nutzen bringt, indem dadurch Stoffe frei werden, welche den Bakterien schädlich sind. Was nun die Art der Leukozytendegeneration in den akutinfektiösen Exsudaten betrifft, so sieht man da vor allem diejenigen (sehr wahrscheinlich nicht einheitlichen) Veränderungen, die man unter dem Namen der blasigen Degeneration (s. oben !) zusammengefaßt hat: Quellung von Protoplasma und Kern, häufige vakuoläre Zerklüftung des Zellleibes, Abnahme der Färbbarkeit des Protoplasma und namentlich des Kerns. (Daneben trifft man meist nur vereinzelte geschrumpfte Zellen mit fragmentierten und verdichteten dunklen Kernkugeln.) In allen Empyemen, die reich an Bakterien sind, auch in den verhältnismäßig gutartigen Pneumokokkenempyemen, sind fast sämtliche neutrophile Leukozyten in dieser Weise verändert. Geht die Degeneration noch weiter, so scheint meistens bald eine völlige Auflösung der Zellen zu erfolgen, während die Bakterien sich um so massenhafter entwickeln; und darin ist ein Unterschied gegenüber den tuberkulösen eitrigen Exsudaten zu erblicken, bei denen von den Zellen eine große Zahl strukturloser Trümmer und ein Detritusbrei zurückbleibt. In früheren Stadien der tuberkulösen Empyeme erscheinen hauptsächlich die Zellen schwer (fettig) degeneriert, während die Kerne zum Teil noch leidlich in ihrer Form erhalten und färbbar bleiben. Hier sind jedoch noch vergleichende Untersuchungen zwischen akuten und tuberkulösen Empyemen verschiedenen Alters notwendig.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß man auch bei fehlendem Bakteriennachweis unter Umständen allein aus der Beschaffenheit der Exsudatzellen mit Sicherheit auf eine infektiöse Entstehung der Erkrankung schließen kann, ebenso wie man selbst bei ausgesprochenem eitrigen Charakter eines Ergusses lediglich auf Grund der Feststellung der morphologischen Intaktheit der Eiterzellen eine infektiöse Ätiologie auszuschließen berechtigt ist.

Von großer diagnostischer Wichtigkeit ist nun aber der Umstand, daß sich die eben beschriebenen Degenerationsformen nicht nur in den infizierten Exsudaten, sondern auch in denjenigen entzündlichen Ergüssen finden, welche sich in der Umgebung der eigentlichen Infektionsherde entwickeln und diese Herde verdecken. Wenn oben ausgeführt wurde, daß diese Ergüsse, welche z. B. kleine Empyeme der Pleura umgeben, nicht nur durch ihre größere Ausdehnung, sondern auch durch ihre anscheinend harmlose zelluläre Zusammensetzung, die vor allem durch den Gehalt an Endothelzellen und Lymphozyten ausgezeichnet ist, das Auffinden der kleinen Infektionsherde erschweren, so bedarf diese Darstellung jetzt einer wesentlichen Ergänzung: eine sorgfältige Beachtung der morphologischen Beschaffenheit der darin enthaltenen neutrophilen Leukozyten zeigt, daß in diesen Exsudaten neben allerdings gut erhaltenen Zellen eine mehr oder weniger beträchtliche Anzahl von gequollenen Leukozyten vorhanden ist, die durchaus denen ähneln, wie wir sie von den infizierten Flüssigkeiten her kennen. Ich habe das in mehreren derartigen Fällen mit aller Bestimmtheit feststellen können, und zwar war die Degeneration ebenso wie an den neutrophilen Leukozyten auch an manchen großen mononukleären Zellen zu beobachten, während die kleinen Lymphozyten und die Eosinophilen viel widerstandsfähiger zu sein scheinen. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß die Degeneration der Zellen hier auf die Einwirkung toxischer Stoffe zurückzuführen ist, die von dem benachbarten Infektionsherd ausgeht. So können die degenerativen Veränderungen der Leukozyten nicht nur zum Zeichen des infektiös toxischen Ursprungs steriler Exsudate werden, sondern auch den Verdacht auf

das Vorhandensein eines benachbarten Infektionsherdes bekräftigen.

In der Beachtung der Verschiedenheit der Degenerationsformen der polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten glaube ich zugleich auch ein brauchbares (vielleicht vorläufig das sicherste) Unterscheidungsmerkmal der akutinfektiösen Pleuritis gegenüber dem akut entstandenen Exsudat der sogenannten primären tuberkulösen Pleuritis gefunden zu haben, das im Initial-Stadium bekanntlich sehr reich an polynukleären Leukozyten sein kann.

Ob ein weiteres Studium der Zelldegeneration auch bei den verschiedenen akuten Infektionskrankheiten charakteristische Unterschiede wird aufdecken können, lasse ich dahingestellt. Erinnern will ich in diesem Zusammenhange nur noch an die Beobachtung, die ich wiederholt bestätigen konnte, daß bei der in Heilung übergehenden (Pneumokokken-) Pleuritis im Gefolge der kruppösen Pneumonie der Zerfall der neutrophilen Leukozyten offenbar regelmäßig und hauptsächlich durch Aufnahme in große mononukleäre Zellen vor sich geht, was durch zahlreiche Phagozytose-Bilder bezeugt wird, während die übrigen neutrophilen Leukozyten, die noch nicht von den Makrophagen verschlungen sind, größtenteils noch gut erhalten zu sein scheinen.

6. Zur Zytologie der traumatischen Pleuritis, nebst Bemerkungen über die Bedeutung der Endothelien.

Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Hämothorax (von Penzoldt [165]), Pagenstecher u. a.) haben gezeigt, daß das Blut von der Pleura resorbiert werden kann, ohne daß es zu erheblichen entzündlichen Veränderungen kommt. Dagegen sind die Beziehungen zwischen Trauma und seröser Exsudation noch nicht genügend geklärt und die Frage nach der Existenz einer traumatischen exsudativen Pleuritis bedarf noch der Beantwortung. Daß auch hier die zytologische Untersuchung fördernd wirken und unter Umständen eine große klinische Bedeutung gewinnen kann, dürfte folgender Fall be-

weisen, den Herr Professor Penzoldt in der Konsiliarpraxis beobachtete. Eine 60jährige Dame bekam acht Tage nach einem Sturz auf die rechte Seite zunächst die Erscheinungen einer (traumatischen?) Pneumonie des rechten Unterlappens mit pneumonischem Sputum und hohem Fieber und erst im Anschluß daran ein mittelgroßes pleuritisches Exsudat. Vier Wochen nach dem Unfall wurde durch Probepunktion aus der rechten Pleura eine serös-hämorrhagische Flüssigkeit gewonnen, aus der sich ein ziemlich reichliches Sediment von eigenartiger Zusammensetzung abscheiden ließ: es bestand vorwiegend aus Endothelien, die zum Teil in Placards vereinigt waren, und aus Lymphozyten; neben diesen aber fand ich sehr viele Mastzellen, eine geringe Zahl von eosinophilen Leukozyten, und nur sehr spärliche neutrophile Leukozyten. Dieser Befund war um so überraschender, als nach dem Ablauf der klinischen Erscheinungen die Pleuritis als eine Folge der Pneumonie angesehen werden mußte. Der Zellgehalt des pleuritischen Ergusses zeigte nun aber eine ganz andere Beschaffenheit, als wir sie bei metapneumonischen Exsudaten zu sehen gewohnt sind: der Mangel an neutrophilen Leukozyten und der Reichtum an Endothel wiesen mit Bestimmtheit auf eine mechanische Entstehung und auf eine relativ harmlose Bedeutung des Ergusses hin. Sicher war in diesem auffallenden zytologischen Befund ein Moment gegeben, das sehr für die Annahme einer traumatischen Entstehung der Pleura- und wohl auch der Lungenerkrankung ins Gewicht fiel, während klinischerseits die Vermutung von einem ursächlichen Zusammenhang zwischen der Pleuritis und der vorausgegangenen Verletzung sonst mit nichts zu stützen war.

In einem zweiten Falle von traumatischem Pleuraerguß handelte es sich um einen operativen Pneumothorax (bei der Entfernung eines Mamma-Karzinom-Rezidivs), der sofort wieder geschlossen worden war, nachdem die Luft durch Füllung der Pleurahöhle mit physiologischer Kochsalzlösung verdrängt war. Der acht Tage darnach durch Punktion entleerte mittelgroße bewegliche blutreiche Erguß*),

*) Für die Überlassung der Flüssigkeit bin ich Herrn Professor Graser zu Dank verpflichtet.

(über dem die Lunge gut atmete), enthielt neben Erytrozyten nur spärliche andere Zellen und zwar Endothelien, Lymphozyten, und neutrophile Leukozyten ungefähr zu gleichen Teilen, außerdem einzelne Eosinophile. Abgesehen von der Zellarmut des Ergusses und dem Gehalt an Endothelien und Lymphozyten sprach in diesem Falle auch eine tadellose Konservierung der neutrophilen Leukozyten für das Fehlen eines infektiösen Reizes.

Weitere Fälle von traumatischer Erkrankung der Pleura standen mir zur zytologischen Untersuchung leider nicht zu Gebote. Es ist selbstverständlich, daß sich an traumatische Schädigungen der Pleura (auch ohne Durchtrennung der Haut) gelegentlich auch infektiöse Entzündungen anschließen können. Aber das Typische der reinen traumatischen Erkrankung dürfte gerade in dem Mangel eines infektiösen Reizes gelegen sein und bei der zytologischen Untersuchung des Pleuraergusses in einem Reichtum an Erytrozyten, Armut an Leukozyten und relativ großem Gehalt an Endothelien und Lymphozyten zum Ausdruck kommen; über die Rolle der Mastzellen und Eosinophilen ist heute noch nichts Sicheres zu sagen.

Eine große Bedeutung kommt in diesen und ähnlichen Fällen unzweifelhaft dem Gehalt an Endothelien zu, und zwar besonders dann, wenn die Endothelzellen in Verbänden zusammenhängen. Endothelien werden zwar auch in manchen infektiösen Ergüssen der serösen Höhlen beobachtet, aber sie pflegen hier bald zu verschwinden, zum mindesten trennen sich die Verbände sehr rasch in einzelne Zellen, die dann leicht mit großen einkernigen Zellen anderer Abkunft zu verwechseln sind. Im allgemeinen darf — darin hat Widal Recht behalten — ein relativ großer Gehaltan Endothelien, namentlich in Form von Verbänden („Plakards"), als ein Zeichen der nicht infektiösen Entstehung des Ergusses angesehen werden und er weist damit in der Regel auf einen relativ harmlosen Charakter der Serosaerkrankung hin. Es ist nun aber ein eigentümliches Zusammentreffen, daß die Endothelzellen ebenso wie die Endothelverbände außerdem bei den bös

artigsten Erkrankungen, in den Ergüssen bei malignen Neubildungen, fast regelmäßig in reichlichem Maße vorkommen.

7. Einige Fälle von „Eosinophilie pleurale".

Nur ganz kurz gehe ich auf die Ansammlung von eosinophilen Zellen in Exsudaten und Transsudaten der Pleura, die Eosinophilie pleurale der Franzosen, ein, da ich hier leider nur die Kasuistik um einige Fälle vermehre, ohne die Erklärung der Erscheinung selbst fördern zu können. Geringere Grade von Eosinophilie (1—3 %) habe ich, ebenso wie die französischen Autoren (Literatur s. S. 35), häufig bei länger bestehender tuberkulöser Pleuritis beobachtet, und zwar konnte ich dabei wiederholt feststellen, daß die Vermehrung der Eosinophilen im Exsudat rasch vorüberging; manchmal schien sie sich an Punktionen anzuschließen. Eine leichte Eosinophilie zeigten auch Fälle von traumatischer und von karzinomatöser Pleuritis, ferner waren in einem Pleuraexsudat infolge kleinzelligen Sarkoms die neben den zahlreichen Rundzellen und den Endothelien spärlich vorhandenen polynukleären Leukozyten fast sämtlich eosinophil. Höhere Grade von Eosinophilie fand ich in folgenden Fällen: **1.** In einem kleinen pleuritischen Erguß, der eine schwere Peritonealtuberkulose begleitete, betrug die Zahl der Eosinophilen 30 % aller weißen Zellen, während die neutrophilen nur 10 %, die Lymphozyten und großen Mononukleären 60 % ausmachten. **2.** Ein (rheumatischer?) pleuritischer Erguß nach überstandener fibrinöser Perikarditis im Verlauf eines akuten Gelenkrheumatismus enthielt neben zahlreichen Erythrozyten 55 % Eosinophile, außerdem fast nur Lymphozyten, große Mononukleäre und Endothelien, sehr wenig Neutrophile. Obwohl diese Eosinophilie im Pleuraerguß mindestens 10 Tage bestand und in geringerem Grade auch nach 14 Tagen noch nachweisbar war, ließ das Blut des Kranken keine Vermehrung der eosinophilen Leukozyten erkennen. **3.** Bei einer pleuritischen Reizung im Gefolge einer (später durch Autopsie sichergestellten) Lungengangrän fand sich in dem anscheinend bakterienfreien (und später spontan resorbierten) Exsudat ein reichliches Sediment aus ca. 70 % eosinophilen, 20 % neutrophilen

Polynukleären, von denen die letzteren meist verdichtete und fragmentierte Kerne aufwiesen, und 10 % Lymphozyten, Mastzellen und Mononukleären. Trotz dieser starken pleuralen Eosinophilie wurden im Blut höchstens 4 % Eosinophile gezählt. **4.** Im Anschluß an die rapide Ausbreitung einer malignen Strumageschwulst (polymorphzelligen Sarkoms) in beiden Lungen entwickelte sich ein beweglicher, kaum mittelgroßer hämorrhagischer Pleuraerguß, der zahlreiche Endothelplakards und neoplasmaverdächtige Zellen, ganz vorwiegend aber eosinophlle Zellen, viel weniger Neutrophile und Lymphozyten enthielt. Die Zählung im gefärbten Präparat ergab: 57 % Eosinophile, 36 % Neutrophile, 4 % Lymphozyten, 3 % Endothelien. Im Blute war zu dieser Zeit eine Vermehrung der Gesamtzahl der Leukotyen auf 26000 im Kubikmillimeter mit 79 % Neutrophilen, 4 % Eosinophilen, 17 % Lymphozyten und Mononukleären nachweisbar, es bestand also in diesem Falle neben der vorwiegend neutrophilen Leukozytose des Blutes auch eine absolute Zunahme der Zahl der Eosinophilen, die aber sehr rasch zurückging. Drei Tage später war die pleurale Eosinophilie geringer, jedoch noch deutlich ausgesprochen; zwei Tage war sie nur noch unbedeutend, am Tage darauf trat nach der durch unerträgliche Erstickungsanfälle gebotenen Strumektomie der Exitus ein. Bei der Autopsie fanden sich massenhafte, hauptsächlich subpleurale Metastasen in beiden Lungen; die Pleura war größtenteils glatt, nur zwischen den Lungenlappen war eine geringe Fibrinauflagerung zu sehen; die histologische Untersuchung ergab nichts Bemerkenswertes. Als Ursache der Eosinophilie hätte man in diesem Falle wohl zunächst die Erschwerung der Atmung (durch Struma und Bronchitis) beschuldigen können, aber schon die Tatsache des Rückganges der Eosinophilie trotz Zunahme der Atemnot läßt diese Hypothese bedenklich erscheinen. Außerdem aber weist der lokale Charakter der Eosinophilie, ebenso wie auch in den vorigen Fällen, immer wieder auf eine lokale Ursache hin, die unbedingt in der Pleura selbst gesucht werden muß. Da die Veränderung der Pleura hier lediglich in der Entwicklung der metastatischen Geschwülste bestand, so muß man mit Wahrscheinlichkeit annehmen, daß von diesen auch der Reiz zu der eosino

philen Reaktion ausgegangen ist. Diese Feststellung könnte vielleicht einmal eine tiefere Bedeutung gewinnen in Anbetracht der Erfahrung, daß die höheren Grade von Eosinophilie, soweit ihre Ursachen bisher überhaupt ergründet sind, hauptsächlich durch die Entwicklung tierischer Parasiten hervorgerufen waren.

8. Untersuchungen über das Verhalten der einkernigen Zellen des Blutes bei den lymphozytenreichen Exsudaten seröser Höhlen.

Endlich möchte ich hier noch einen Beitrag zur Frage der Beziehungen der einkernigen Zellen des Blutes zu den Exsudatlymphozyten anschließen, obwohl diese Untersuchungen aus dem bisher eingehaltenen Rahmen der diagnostischen Verwendung der zytologischen Untersuchung heraustreten.

Um der Beantwortung der Frage nach der Herkunft der Exsudatlymphozyten näher zu kommen, erschien es unter anderem geboten, das Verhalten des Blutes bei den tuberkulösen Pleuraerkrankungen zu beobachten. Dieser Weg ist denn auch bereits von einzelnen Autoren beschritten worden. Die Ergebnisse sind aber bisher widerspruchsvoll. Während von einigen Forschern (Tedeschi, Moutier) die wohl erwartete Lymphozytose des Blutes auch wirklich gefunden wurde, suchten andere (Fauconnet) vergeblich darnach. Im Gegenteil fand Fauconnet bei tuberkulöser Pleuritis und Peritonitis (trotz lymphozytenreicher Exsudate) eine Verminderung der Lymphozyten und eine Vermehrung der Polynukleären im Blute; und er betonte daraufhin, daß der Einfluß der tuberkulösen Prozesse auf die Lymphozyten ein nur lokaler sei und daß eine entsprechende Reaktion im Blute fehle. Ebenso stellten Sagianz und Elfer bei der tuberkulösen Pleuritis lediglich eine geringe „Hyperleukozytose“ fest. Dagegen waren Achard et Loeper[5]), denen wir die ersten Untersuchungen auf diesem Gebiete verdanken, zu dem Schlusse gelangt, daß bei den serösen tuberkulösen Ergüssen, ebenso wie bei allen tuberkulösen Infektionen zuerst eine lokale und allgemeine Poly-

nukleose*) und später eine Vermehrung der Lymphozyten und der Mononukleären die Regel sei.

Nach meinen eigenen Untersuchungen muß ich in bezug auf das Verhalten der Lymphozyten des Blutes bei der tuberkulösen Pleuritis entschieden Fauconnet beistimmen, da ich bei häufigen Blutzählungen an fünf Fällen von tuberkulöser Pleuritis mit großem lymphozytenreichen Exsudat niemals eine absolute oder auch nur relative Vermehrung der Lymphozyten des Blutes, wohl aber wiederholt eine ausgesprochene Verminderung ihrer Zahl nachweisen konnte. Der aus diesem negativen Befund gezogene Schluß auf eine Nichtbeteiligung des Blutes an der entzündlichen Lymphozytenanhäufung scheint nun aber doch nicht ohne weiteres berechtigt zu sein. Denn bei weiterer Beachtung der gesamten Leukozytenmischung des Blutes fand sich neben der Verminderung der Lymphozyten eine Erscheinung, die zu ganz anderen Überlegungen Veranlassung gibt: nämlich eine auffällige Vermehrung der sogen. großen mononukleären Leukozyten (in dem Sinne von Ehrlich). Und zwar war diese Vermehrung der großen Mononukleären des Blutes anscheinend dann besonders beträchtlich, wenn das lymphozytenreiche Exsudat im Ansteigen war. Während die Gesamtzahl der Leukozyten normal oder nur wenig erhöht war (bis auf 8500 und 9000) und die Zahl der polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten zwischen 61 und 73 %, die Zahl der eosinophilen Leukozyten zwischen 1 und 2 % schwankte, wurde die Zahl der Lymphozyten von derjenigen der großen Mononukleären wiederholt erreicht und übertroffen. Den stärksten Ausschlag fand ich bei der raschen Wiederansammlung eines Exsudates: acht Tage nach der Punktion wurden 61 % Neutrophile, 2 % Eosinophile, 10 % kleine, 6 % größere Lymphozyten und 21 % Mononukleäre im Blut gezählt.

Wenn sich diese Vermehrung der Mononukleären des Blutes, die übrigens auch durch die von Achard et Loeper, von Tedeschi und von Moutier mitgeteilten Zahlen bis zu einem gewissen Grade bestätigt wird, als eine regelmäßige Erscheinung in bestimmten Ent-

*) In bezug auf das Verhalten der neutrophilen Leukozyten bei der Tuberkulose wird auf die ausführlichen Untersuchungen von Arneth verwiesen.

icklungsstadien der tuberkulösen Pleuritis herausstellt, so fragt es ich, ob wir es hier mit einer selbständigen Wucherung dieser ellart zu tun haben oder ob ihre Vermehrung zu der Verinderung der Blutlymphozyten beziehungsweise zu der ildung der Exsudatlymphozyten in Beziehung steht. Der sprung der großen einkernigen Leukozyten*) und ihre Beziehungen den übrigen Leukozytenarten gehören bekanntlich zu den dunkelen Gebieten der Hämatologie. Es scheint mir, daß gerade diese alle von Vermehrung der großen Mononukleären am ehesten geignet sind, zur Aufklärung ihrer Beziehungen zu den übrigen Blutellen beizutragen. Ich habe entschieden den Eindruck gewonnen, aß es in diesen Fällen oft auffallend schwer war, die großen Monoukleären bestimmt von den größeren und protoplasmareicheren ymphozytenformen zu trennen und zwar, wie ich glaube, deswegen, eil in diesen Fällen Übergangsformen zwischen den Lymhozyten und den großen Mononukleären vorkommen. Übrigens t eine Zunahme der Mononukleären des Blutes auch bereits bei aneren Krankheitsprozessen, die mit lokaler Lymphozytose einherzuehen pflegen, beobachtet; ich erinnere an die von Rille und von Hauck bei der Syphilis nachgewiesene Vermehrung der mononukleren Leukozyten.

Sollte sich diese Vermutung von einer engen Zusammengehörigkeit der großen mononukleären Leukozyten und der Lymphozyten nd damit die Einheitlichkeit aller einkernigen (nicht neutrophil der eosinophil granulierten) Blutzellen bestätigen, so würde darin ine erfreuliche Vereinfachung der Lehre von den weißen Blutzellen u erblicken sein.

*) Vergleiche darüber die Lehrbücher der Hämatologie von Ehrlich, Türk, Näeli, Helly und ein Originalreferat von Pappenheim [160]).

III. Zusammenfassung.

Klinisch-diagnostische Verwertung der zytologischen Untersuchung.

a) Wesen, Anwendung und Bedeutung der Methode.

Das vorliegende Beobachtungsmaterial dürfte, meine ich, genügen, um den theoretischen und praktischen Wert der zytologischen Untersuchungen am Krankenbette darzutun; genügen, um zu beweisen, daß wir es hier mit einer viel erprobten und bewährten Methode der klinischen Untersuchung zu tun haben, die uns das Verständnis der Entwicklung mancher Krankheiten näher zu bringen und uns nicht selten große diagnostische Dienste zu leisten vermag.

Wenn wir nach den Gründen fahnden, weshalb ihr bisher die gebührende allseitige Anerkennung versagt blieb, so ist es meines Erachtens vor allem eine gewisse statistische Behandlung des Gegenstandes gewesen, welche zahlreiche Widersprüche herbeigeführt und damit das Vertrauen in die Brauchbarkeit der Methode erschüttert hat.

Es ist dabei vielfach die, wie mir scheint, für eine richtige Auffassung der Zytologie grundlegende Tatsache übersehen worden, daß die zytologische Untersuchung eine pathologisch-histologische Untersuchung ist, die sich aber nur auf einen Teil des pathologisch-anatomischen Vorganges, nämlich auf die aus dem Verband des Gewebes bezw. aus den Blut- und Lymphgefäßen in das Exsudat (bezw. das Transsudat) ausgeschiedenen Zellen erstreckt, und die von

dieser Zellauswanderung (bei einmaliger Untersuchung) naturgemäß nur ein Momentbild aufnehmen kann.

Da nun in der pathologischen Histologie der serösen Häute, abgesehen von der Geschwulstentwicklung, nur wenige Veränderungen bekannt sind, die, wie z. B. der Aufbau der Tuberkel, an sich spezifische, in ihrem ganzen Ablauf bestimmt charakterisierte Merkmale aufweisen, und da infolgedessen die histologische Untersuchung allein nur relativ selten die Ursache eines serösen Ergusses aufzuklären vermag, so ist das noch viel weniger von der rein zytologischen Untersuchung zu erwarten, wo wir doch gewöhnlich nur ein unvollständiges Bild von dem anatomischen Vorgange gewinnen können. Und da es ferner, abgesehen von der Geschwulstzelle, keine einzige Zellart gibt, deren Erscheinen an sich für irgend eine Krankheit charakteristisch wäre, so ist es eigentlich selbstverständlich, daß aus der Feststellung der Anwesenheit einer Zellart irgend ein positiver Schluß nicht abzuleiten ist. Um die Möglichkeit der histologischen Erforschung eines pathologischen Vorganges, soweit sie uns die zytologische Untersuchung gewährt, voll auszunützen, ist es unbedingt erforderlich, die gesamte zelluläre Zusammensetzung des betreffenden Ergusses ins Auge zu fassen; und nur, wenn das geschieht, kann überhaupt von einer zytologischen Untersuchung die Rede sein. Aber selbst dann ist es in den meisten Fällen notwendig, die übrigen Krankheitserscheinungen, die Geschichte der Entwicklung des Ergusses, das Ergebnis der übrigen klinischen Untersuchung eingehend zu berücksichtigen; und je mehr von allen diesen Umständen bekannt ist, um so mehr, kann man sagen, gewinnt das zytologische Bild an Leben.

So einfach diese Verhältnisse zu liegen scheinen, so sind sie doch immer wieder falsch beurteilt worden: Erstens wurde immer von neuem der Versuch gemacht, dem Vorkommen bestimmter Zellarten eine allgemeine diagnostische Bedeutung zuzuschreiben. Ich erinnere in dieser Beziehung an die Rolle, welche die Lymphozyten in der

zytologischen Literatur gespielt haben und wie ihre Bedeutung von so vielen Seiten von Grund aus verkannt worden ist. Zweitens sind aber auch bei der diagnostischen Verwertung der gesamten Zellmischung, wie sie in den von WIDAL und seinen Schülern aufgestellten zytologischen Formeln zum Ausdruck kommt, zahlreiche prinzipielle Irrtümer untergelaufen. Die 3 Hauptformeln, die bekanntlich allein nach dem Überwiegen einer Zellart als Lymphozytose, Polynukleose, Endotheliose bezeichnet wurden, sind durchaus unzureichend. Die Feststellung des Überwiegens einer Zellart genügt nicht, stets sind dabei zum mindesten die beigemischten anderen Zellformen und auch die absolute Größe des Zellgehaltes des Ergusses (wenigstens annähernd) zu berücksichtigen; aber auch dann müssen bei der Deutung der Befunde meist die übrigen Krankheitserscheinungen in Rechnung gezogen werden. Aus der zuerst von WIDAL festgestellten Tatsache, welche den Anstoß zu dem Aufschwung der zytologischen Untersuchung gegeben hat, aus der Tatsache, daß Lymphozytose eine Eigentümlichkeit der Exsudate der primären tuberkulösen Pleuritis ist, ist keineswegs etwa zu folgern, daß Lymphozytose eine Eigenschaft aller tuberkulösen Exsudate (der Pleura oder auch der übrigen serösen Höhlen) sei, oder gar, daß Lymphozytose unter allen Umständen Tuberkulose bedeute. Derartige Trugschlüsse, wie sie leider oft gemacht worden sind, haben der ganzen Zytologie ungemein geschadet. Aber mit Unrecht wird dafür WIDAL verantwortlich gemacht. WIDAL hat zu den ersten gehört, die vor voreiligen Verallgemeinerungen der unter bestimmten Verhältnissen gewonnenen Resultate gewarnt hat. Nur auf Grund großer Erfahrung und unter Berücksichtigung zahlreicher Umstände sind aus den zytologischen Befunden allgemeine Schlüsse abzuleiten.

Merkwürdigerweise hat nun aber ein Teil derjenigen Autoren, welche dies richtig erkannten, der zytologischen Untersuchungsmethode ihre Unselbständigkeit zum Vorwurf gemacht. Die in der Natur der Sache begründete Abhängigkeit der Deutung der zytologischen Befunde von dem Ergebnis der übrigen Untersuchung wurde vielfach als ein so schwerer Nachteil bezeichnet, daß dadurch

ie Brauchbarkeit der Methode als klinische Untersuchungsmethode
n Frage gestellt würde.

Derartige Einwände gegen die klinische Brauchbarkeit der
Methode sind gewiß nicht gerechtfertigt. Dem Kliniker ist schon
in hinreichend großer Dienst geleistet, wenn ihn der zyto-
logische Untersuchungsbefund in den Stand setzt, sich
eine zuverlässige Vorstellung von dem pathologisch-
anatomischen Vorgange zu verschaffen; der Gewinn einer
lchen Vorstellung ist nicht selten von entscheidender Bedeutung
r die ganze Auffassung des Krankheitsprozesses, und so bildet denn
ie zytologische Untersuchung in zahlreichen Fällen einen sicheren
rundstein im Aufbau der Diagnose.

Wenn man sich aber der Grenzen bewußt bleibt, die in dem
natomischen Charakter der Methode begründet sind,
o ist ihre klinische Verwertung auf Grund der Kenntnis der
llgemeinen pathologischen Anatomie durchaus nicht besonders
chwierig.

Nach meiner Ansicht tut man gut, in jedem Falle sich zuerst die Frage vorzulegen, b eine echte Entzündung (mit Exsudation und Leukozytenemigration, in dem Sinne von MARCHAND) vorliegt oder ob es sich um einen einfachen degenerativen oder proliferierenden Prozeß an der Oberfläche der serösen Haut handelt. In dem letzten Falle, in dem der Erguß durch einen mehr oder weniger großen Reichtum an abgestoßenen Serosaendothelien mit wechselnder Beimischung von Lymphozyten ausgezeichnet ist, pflegt die Deutung des Befundes verhältnismäßig einfach zu sein; bei der Pleura z. B. haben wir da eigentlich nur zwischen den Transsudaten von Herz- und Nierenkranken und den Ergüssen im Gefolge von Neubildungen zu unterscheiden. Sind aber entzündliche Veränderungen vorhanden, so ist die Art und Intensität der Entzündungserscheinungen genauer festzulegen, und erst dann die Frage nach den möglichen Ursachen dieses Entzündungszustandes aufzuwerfen, eine Frage, die meist nur unter sorgfältigster Berücksichtigung der Krankheitsgeschichte zu beantworten ist. Kompliziert wird die Sache dadurch, daß sich die beiden anatomischen Veränderungen mit einander kombinieren können: und zwar können sie sowohl von Anfang an zusammen auftreten oder es können sich auch später infolge sekundärer Einflüsse entzündliche Veränderungen zu den rein desquamativen hinzugesellen.

Die Beurteilung der Untersuchungsergebnisse wird
nun aber sehr erleichtert durch die große Menge der
speziellen Beobachtungen und Erfahrungen, über die ich
oben berichtet habe. Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß
die zytologischen Befunde bei den verschiedenen Krankheits-
prozessen ganz erhebliche Unterschiede zeigen und daß sie unter

gewissen Umständen absolut typisch und von pathognomonischer Bedeutung sind.

Zur Erleichterung der Übersicht über die bisher erhobenen zuverlässigen Befunde und über ihre diagnostische Verwendung will ich die wichtigsten Tatsachen aus der Zytologie der den inneren Kliniker am häufigsten beschäftigenden Ergüsse der Pleura- und der Peritonealhöhle hier noch einmal kurz zusammenstellen.

b) Spezielle Verwendung der zytologischen Untersuchungsmethode an den Ergüssen der Pleura- und Peritonealhöhle (kurze Zusammenstellung der praktisch wichtigsten Ergebnisse.

1. Die serofibrinösen tuberkulösen Exsudate.

Es darf als eine feststehende Tatsache bezeichnet werden, daß das Exsudat der akut, mit schweren Krankheitserscheinungen und hohem Fieber beginnenden sogenannten primären tuberkulösen Pleuritis nach einer anfänglichen, in der Regel rasch vorübergehenden Leukozytose durch einen großen Reichtum an Lymphozyten mit Beimengung einer wechselnden Menge von Erytrozyten ausgezeichnet ist. In einzelnen Fällen von anscheinend primärer tuberkulöser Pleuritis bleibt längere Zeit ein ansehnlicher Gehalt von Polynukleären bestehen, die jedoch stets von der Zahl der Lymphozyten weit übertroffen werden. Da nun bisher keine einzige einwandsfreie Beobachtung von einer akut beginnenden exsudativen Pleuritis anderer Ätiologie mit gleichem zytologischen Befund bekannt geworden ist, so spricht der Nachweis einer solchen hochgradigen oder reinen Lymphozytose mit oder ohne Erytrozytengehalt bei einer akuten fieberhaften Pleuritis mit einem hohen Grade von Wahrscheinlichkeit für eine tuberkulöse Ätiologie. — Bei einer mehr chronisch verlaufenen Pleuritis hat dagegen der gleiche zytologische Befund durchaus nicht die gleiche Beweiskraft: man muß hier mindestens die sarkomatöse Pleuritis, bei der allerdings meistens mehr Endotheldesquamation besteht, und die seltene syphilitische Pleuritis in Rechnung ziehen. Auch ist die Möglichkeit verhanden, daß Pleuritiden anderer infektiöser Ätiologie in einem späteren (chronischen

Stadium der Krankheit dasselbe zytologische Verhalten (Lymphozytose) zeigen könnten; diese Annahme ist jedoch noch nicht sichergestellt und bedarf weiterer Nachprüfung. Vorläufig kann man daher wohl, wenn Sarkom und Syphilis auszuschließen sind, jeden Fall von exsudativer Pleuritis mit ausgesprochener Lymphozytose als wahrscheinlich tuberkulös bezeichnen. Dabei ist aber Voraussetzung, daß andere Zellen, insbesondere Endothelien, fehlen oder wenistens nur spärlich sind und daß überhaupt eine entzündliche Flüssigkeit vorliegt. Es kommen ältere tuberkulöse Exsudate vor, in denen der Zellgehalt so gering ist, daß man an der entzündlichen Natur zweifeln kann. In solchen Fällen ist es unter Umständen wünschenswert, den entzündlichen Charakter der Flüssigkeit auch noch mit anderen klinischen Methoden sicher zu stellen*).

Andrerseits ist nun aber keineswegs bei jedem tuberkulösen Exsudat der Pleura eine Lymphozytose vorhanden, sondern diese eigentümliche Reaktion ist nur unter ganz bestimmten Verhältnissen zu finden, wie sie eben bei der sogen. primären tuberkulösen Pleuritis nach Ablauf des Initialstadiums regelmäßig vorliegen, wie sie außerdem aber auch bei manchen Fällen von sogen. sekundärer Pleuritis bestehen. Die Lymphozytose ist nicht von dem sogen. primären oder sekundären Charakter der Pleuritis d. h. von dem Zustand der unterliegenden Lunge, sondern wahrscheinlich in erster Linie von der Funktionsfähigkeit der Pleura selbst ab-

*) Von den zu diesem Zwecke angewendeten chemischen Methoden scheint mir das einfachste und zuverlässigste Verfahren der von Rivalta, Umber, Stähelin u. a. empfohlene Nachweis eines größeren Gehaltes an einem durch ganz verdünnte Essigsäure in der Kälte fällbaren Eiweißkörper zu sein, über dessen Zuhörigkeit zu den Muzinen oder Globulinen die Akten noch nicht geschlossen sind. Und zwar geschieht dieser Nachweis, wie es scheint, am besten durch die von Rivalta angegebene Probe (Eingießen eines Tropfens der serösen Flüssigkeit in etwa 200 ccm Wasser, dem wenige Tropfen Eisessig zugesetzt sind), bei der die Stärke der durch den sinkenden Tropfen verursachten wolkigen Trübung ein Urteil über die Menge des Eiweißkörpers gestattet. Eine größere Menge von diesem Körper fand ich ebenso wie Rivalta, Memmi u. a., abgesehen von blutreichen Flüssigkeiten, nur in entzündlichen Exsudaten. Auf die diagnostische Verwertung des prozentischen Eiweißgehaltes, die von Runeberg und neuerdings auch von Engländer befürwortet, von Bodon u. a. verworfen worden ist, kann ich hier nicht eingehen.

hängig: die Lymphozytose tritt dann auf, wenn es der Pleura gelingt, die eingedrungenen Bazillen abzuschwächen, und sie ist daher ein Zeichen eines relativ gutartigen Verlaufes der lokalen Erkrankung.

Zahlreiche polynukleäre neutrophile Leukozyten werden erstens gewöhnlich im Anfang der primären tuberkulösen Pleuritis angetroffen; hier ermöglicht jedoch, wie ich gezeigt habe, die Beachtung der degenerativen Veränderungen der polynukleären Leukozyten — Schrumpfung der Zellen mit Pyknose und Fragmentierung des Kerns bei der tuberkulösen Pleuritis, Quellung von Zelle und Kern bei der akut infektiösen Pleuritis — eine ziemlich sichere Unterscheidung gegenüber der akut infektiösen Pleuritis. Ferner ist eine gemischte Zellformel mit mehr oder weniger starker Leukozytose häufig bei der sekundären tuberkulösen Pleuritis zu finden; auch hier kann die Feststellung der Schrumpfungsformen der polynukleären Leukozyten wichtig sein, doch kommen (bei Übergängen zur käsigen Pleuritis) auch andersartige (fettige) Degenerationen der Leukozyten vor, die nicht so einfach von den Veränderungen der Zellen bei den akut infektiösen Prozessen zu unterscheiden sind. Bei der sekundären Pleuratuberkulose würde die zytologische Diagnose wohl manchmal schwierig sein, wenn das klinische Krankheitsbild überhaupt einen Zweifel an der Ätiologie aufkommen ließe. Bei zweifelhaften Fällen aber glaube ich einen relativ reichen Gehalt eines pleuritischen Exsudates an Lymphozyten (etwa ein Drittel oder mehr) neben polynukleären Leukozyten und Erythrozyten immerhin als sehr tuberkuloseverdächtig ansehen zu dürfen, vorausgesetzt, daß Endothelien fehlen oder nur in geringer Anzahl zu finden sind. Darin muß ich WIDAL u. a. Recht geben, daß die tuberkulösen Ergüsse der Pleura, wenn sie nicht ganz frisch sind, gewöhnlich sehr arm an Endothelzellen sind und daß das Vorhandensein einer reichlicheren Menge von Endothelien zu der größten Vorsicht in bezug auf die Annahme einer Tuberkulose veranlassen muß. Die gegenteiligen Behauptungen beruhen wohl zum Teil auf Verwech-

lungen mit den großen mononukleären Zellen, die ziemlich häufig in tuberkulösen Exsudaten angetroffen werden.

Auch nach Punktionen tritt, wie oben ausgeführt wurde, (im Gegensatz zu den mechanischen Ergüssen), bei der tuberkulösen Entzündung keine Vermehrung der Endothelien und der Leukozyten auf, ein Moment, das unter Umständen ebenfalls diagnostisch zu verwerten ist.

Bei der tuberkulösen Peritonitis ist die zytologische Diagnose nicht entfernt so sicher, wie bei der primären tuberkulösen Pleuritis. Im allgemeinen ist das tuberkulöse Peritonealexsudat zwar auch durch eine ausgesprochene Lymphozytose ausgezeichnet, aber die lymphozytäre Formel ist selten so rein, wie bei der Pleuritis; in der Regel findet man neben den Lymphozyten und Erytrozyten eine beträchtliche Zahl von polymorphkernigen Leukozyten und von großen mononukleären Leukozyten und nach meinen eigenen Beobachtungen ziemlich oft auch Endothelien, bisweilen in ansehnlicher Menge, ohne daß man deswegen an der Diagnose irre werden dürfte. Der größere Endothelgehalt in einzelnen Fällen rührt wohl wahrscheinlich daher, daß die tuberkulöse Entzündung im Peritoneum nicht immer mit so reichlichen und diffusen Fibrinauflagerungen einhergeht, wie die Pleuritis, und daß wenigstens einzelne Teile der Peritonealoberfläche lange Zeit frei von Auflagerungen bleiben können, während sie infolge der Bespülung mit Exsudatflüssigkeit fortwährend zur Endotheldesquamation angeregt werden. Eine größere Beimengung von Endothelien darf also die Diagnose nicht erschüttern, wenn sie auch die Deutung erschwert. In der Mehrzahl der Fälle sind die Endothelien nur spärlich vertreten, das Exsudat enthält vor allem einen größeren Reichtum an Lymphozyten, einen wechselnden Gehalt an Erythrozyten, Leukozyten und großen Mononukleären. Die Frage, ob ein solcher zytologischer Befund mit Wahrscheinlichkeit für Tuberkulose spricht, darf man unbedenklich bejahen, wenn es sich um eine fieberhafte (nicht durch andere Krankheiten komplizierte) Erkrankung des Peritoneums handelt; bei fieberlosen Verlauf ist zwar der Befund auch in erster Linie tuberkuloseverdächtig und zwar besonders dann, wenn der

Erguß vorher noch nicht punktiert war; es kommen dabei jedoch auch andere chronische Reizungszustände des Peritoneums in Betracht, wie sie sich namentlich im Anschluß an häufige Punktionen des Aszites bei der Leberzirrhose und bei anderen Pfortaderstauungen entwickeln.

2. Die akut infektiösen Exsudate.

Die akut-infektiösen Exsudate, welche durch Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken hervorgerufen sind, können, wie ich oben beschrieben habe, auch wenn sie makroskopisch nicht eitrig erscheinen und wenn die Infektionserreger selbst nicht direkt nachweisbar sind, in der Regel schon allein an der degenerativen Veränderung der die Hauptmasse der Exsudatzellen ausmachenden polymorphkernigen Leukozyten erkannt werden. Diese Degeneration besteht, kurz gesagt, in einer Quellung und Aufhellung von Zelle und Kern. Auf das noch nicht genügend sicher gestellte zytologische Verhalten der Exsudate der typhösen, der rheumatischen und anderer seltener Formen von akuter Pleuritis will ich hier nicht eingehen; erwähnt sei, daß bei der echten rheumatischen Form häufiger eine Eosinophilie vorzukommen scheint.

Durch die schweren Degenerationserscheinungen der Leukozyten unterscheiden sich die akut-infektiösen Exsudate scharf nicht nur von den akuten tuberkulösen Exsudaten, in denen die in Degeneration begriffenen Leukozyten vorwiegend Schrumpfungsformen zeigen, sondern auch von den sterilen eiterähnlichen Ergüssen, die nach Infarkten und nach Pneumonien beobachtet sind und die durch die morphologische Integrität der Eiterzellen ausgezeichnet sind.

Von großer diagnostischer Wichtigkeit ist aber ferner die Tatsache, daß ganz ähnliche Degenerationsformen der Leukozyten in denjenigen serösen (nicht infizierten und bei oberflächlicher Betrachtung harmlos erscheinenden) Exsudaten der Pleura vorkommen, die sich in der Umgebung umschriebener Pleuraempyeme oder anderer in der Nachbarschaft der Pleura gelegener Infektionsherde entwickeln: der Nachweis der degenerierten Leukozyten wird in diesen Fällen zu einem wertvolle

Dokument für die Existenz eines in der Nähe gelegenen infektiösen Herdes.

Die Untersuchung der degenerativen Veränderungen der Exsudatzellen ist demnach von großer klinischer Bedeutung und verspricht bei weiterem Ausbau der Methode noch mancherlei wichtige Aufschlüsse.

3. Die eigentlichen (hydropischen) Transsudate und ihre Kombinationen mit entzündlichen Veränderungen.

Die Flüssigkeit des einfachen Hydrothorax (infolge von kardialer Stauung oder von nephritischem Hydrops) ist durch einen geringen Gehalt an Formelementen mit einem relativ großen Reichtum an Endothelzellen und „Plakards“ hinlänglich gekennzeichnet; neben den Endothelien, die gewöhnlich zum Teil in Verbänden (Plakards) zusammenhängen und etwa 60—80 % sämtlicher Zellen betragen, findet man 20—40 % Lymphozyten und nur vereinzelte andere Zellen, wenig oder keine Polynukleären. Die Endothelien sind in dem spärlichen Zellgehalt des Hydrothorax stets in reichlichem Maße vorhanden; es gibt freilich Fälle, in denen die Zahl der Lymphozyten überwiegt, doch ist dies nur selten so bedeutend, daß diagnostische Schwierigkeiten entstehen können.

Der Zellgehalt der hydropischen Ergüsse ist nun aber sehr leicht veränderlich und beeinflußbar: Ganz abgesehen von Infektionen, die hinzukommen können, erleidet der Hydrothorax erstens eine schwere Veränderung unter dem Einfluß der Entwicklung eines Lungeninfarktes; dabei pflegt zugleich mit Fibrinexsudation sofort eine reichliche Leukozytenauswanderung einzutreten und es kann sehr rasch eine völlige polynukleäre Umwandlung des Zellgehaltes zustande kommen, die in manchen Fällen direkt die Diagnose eines Lungeninfarktes zu stellen gestattet. Bei der Nephritis entwickeln sich ähnliche leukozytenreiche Exsudate infolge von urämisch-toxischer Reizung.

Außerdem können aber auch andere von der Lunge und den übrigen Nachbarorganen ausgehende Reizungen und namentlich Punktionen und andere äußere Einwirkungen den Zellgehalt des Hydro-

thorax erheblich verändern. Der Zellgehalt nimmt bei längerem Bestehen des Ergusses im ganzen zu, es überwiegen zwar immer noch die Endothelien und Endothelverbände, aber die Formel ist jetzt eine mehr gemischte, d. h. man trifft neben den Endothelien eine wechselnde Zahl von Lymphozyten und Polynukleären. Einen solchen reichlicheren Zellgehalt mit Reichtum an Endothelien und an Plakards trifft man nun aber nicht nur bei hydropischen Ergüssen, sondern auch bei Ergüssen im Gefolge von Neubildungen (in ähnlicher Weise übrigens auch bei traumatischen Ergüssen); und hier kann die Unterscheidung unter Umständen schwierig und nur unter genauer Beachtung der Krankengeschichte u. a. möglich sein. Betonen möchte ich, daß die Endothelwucherung auch bei harmlosem Hydrothorax gelegentlich sehr stark ist und daß man dabei auch Endothelzellen mit mehreren Kernen finden kann.

In der Bauchhöhle sind die Transsudate von Herz-, Nieren- und Leberkranken nach ihrem zytologischen Befunde bisher nicht voneinander zu unterscheiden. Ebenso wie im Hydrothorax ist in jedem einfachen Aszites die Zahl der Zellen gering, und unter diesen überwiegen die Endothelzellen, wenigstens in den meisten Fällen. Es sind allerdings auch Fälle mit reinem Lymphozytengehalt des Aszites bei kardialer Stauung und ebenso auch bei Leberzirrhose beschrieben worden; es ist aber sehr zweifelhaft, ob da wirklich eine reine Stauungsflüssigkeit vorlag, wahrscheinlich handelte es sich dabei um sekundäre Veränderungen der Flüssigkeit durch Punktionen oder andere Einflüsse. Einstweilen darf man, glaube ich, behaupten, daß die Aszitesflüssigkeit, deren Entstehung lediglich auf kardialer oder portaler Stauung oder auf allgemeiner Hydrämie beruht, durch Zellarmut und durch Überwiegen der Endothelzellen charakterisiert ist; ich möchte aber wiederholt hervorheben, daß zur richtigen Beurteilung des Gehaltes an Endothelzellen die Untersuchung des Sedimentes im frischen Präparat unentbehrlich ist.

Ungemein häufig sind nun aber gerade in der Bauchhöhle Kombinationen des einfachen Transudationsprozesses mit

ntzündlichen Veränderungen. In erster Linie ist auch hier der influß von Punktionen zu erwähnen, an die sich in der Regel ne Zunahme des gesamten Zellgehaltes und namentlich ine Vermehrung der Lymphozyten und der polynukleären eukozyten anzuschließen pflegt. Die zelluläre Zusammensetzung lcher mehrfach punktierter Ergüsse kann dem Zellgehalt der tuberlösen Peritonitis sehr ähnlich werden. Aber auch ohne Punktionen nnen sich bei längerem Bestehen von Stauungsflüssigkeiten, zum il wohl unter dem schädigenden Einfluß der anhaltenden Bespülung r Serosa mit der Flüssigkeit, zum Teil aus noch unbekannten Urchen, chronisch entzündliche Veränderungen in der Serosa entckeln, ganz abgesehen davon, daß sich zu den Störungen des Pfortlerkreislaufes nicht selten eine tuberkulöse Erkrankung des Perineums hinzugesellt.

Diese Kombinationsformen sind naturgemäß schwieriger zu curteilen. Aber ebenso wie nach RUNEBERG die Beobachtung der eränderung des Eiweißgehaltes wertvolle Aufschlüsse zur Erkennung er Natur solcher Flüssigkeiten gibt, so ist auch die histologische ntersuchung des Zellgehaltes im Verein mit den übrigen linischen Erscheinungen oft von erheblicher diagnostischer edeutung. Zum mindesten aber darf man mit CADE annehmen, aß die komplizierte zytologische Formel dieser Ergüsse den Unterucher auf die ebenso komplizierte Pathogenese hinweist.

4. Die Ergüsse im Gefolge von Neubildungen.

Die Ergüsse bei Neubildungen enthalten in vielen Fällen spezische Geschwulstelemente, deren Feststellung natürlich ohne eiteres die Diagnose begründet. Bedauerlicherweise macht nun die rkennung der Geschwulstzellen nicht selten noch Schwierigkeiten; s Merkmale sind zu beachten: auffällige Unterschiede in der röße und in der Form der Zellen, Reichtum des Protoplasma an akuolen und an Fetttröpfchen, bedeutende Größe des Kerns und usstattung des Kerns mit mehreren Nukleolen. Trotz alledem kann e Unterscheidung von gewucherten Endothelien unmöglich in; als eines der wichtigsten Unterscheidungsmittel dürfte immer

noch der Ernährungszustand der Zellen anzusehen sein, der bei den einfach proliferierten Endothelzellen gewöhnlich durchweg gut erscheint, während von den Geschwulstzellen in der Regel ein großer Teil schwere fettige und andere Degenerationszustände aufweist.

Viel leichter als die isolierten Geschwulstzellen sind natürlich größere Geschwulstteile zu beurteilen, die von LENHARTZ[115]) u. a. gelegentlich in Punktionsflüssigkeiten beobachtet worden sind.

Aber auch in solchen Fällen, in denen eine unmittelbare Feststellung von Geschwulstbestandteilen nicht möglich ist, kann die zytologische Untersuchung eine diagnostische Bedeutung gewinnen. Und zwar ist es der Nachweis eines großen Gehaltes an endothelialen Zellen, der nicht selten zu einem wertvollen Kriterium wird, allerdings nur dann, wenn man die oben genannten anderen mit Endotheliose einhergehenden Ergüsse (insbesondere die Stauungsergüsse und die hydrämischen Ergüsse) ausschließen kann; bei der Bauchhöhle ist außerdem die Tatsache zu berücksichtigen, daß auch diejenigen Fälle von Aszites, welche die Entwicklung gutartiger Neubildungen (der Ovarien) begleiten, eine ähnliche zelluläre Zusammensetzung besitzen. Neben den Endothelien kommen übrigens in den Geschwulstergüssen (wahrscheinlich infolge sekundärer Einflüsse) auch mehr oder weniger zahlreiche Lymphozyten und Leukozyten vor.

Daß die zytologische Untersuchung den Inhalt zystischer Tumoren von den serösen Flüssigkeiten zu unterscheiden vermag, ist selbstverständlich.

Schluß.

Diese kurze Zusammenstellung der praktisch wichtigsten Tatsachen aus der Zytologie der Pleura- und Peritonealergüsse ist vielleicht mehr noch als der ausführlichere Literaturbericht geeignet, eine Vorstellung von dem heutigen diagnostischen Wert der zytologischen Untersuchung zu verschaffen. Indem ich hinsichtlich der Ergüsse der übrigen serösen Höhlen und hinsichtlich des Liquor cerebrospinalis auf die vorstehende, im ganzen bereits kürzer gehaltene, literarische Schilderung verweise, darf ich wohl unbedenklich behaupten, daß die zytologische Untersuchungsmethode heute bereits ein großes und gesichertes Anwendungsgebiet besitzt. Die Methode ist um so wertvoller, als sie sehr leicht ausführbar ist und unmittelbare klare Ergebnisse liefert.

Die praktische Wichtigkeit der zytologischen Untersuchung ist nach alledem nicht zu verkennen. Zwar wird hier nicht etwa aus den Zellen (mit Ausnahme der Geschwulstzellen) direkt eine Diagnose abgelesen und deswegen ist der etwas anmaßende Name „Zytodiagnostik" wohl auch entbehrlich, aber ein sorgfältiges Studium des gesamten Zellgehaltes der in Frage kommenden Flüssigkeiten gibt ein mehr oder weniger getreues Bild von den pathologischen Vorgängen, die sich an der Serosa abspielen, und durch die so gewonnene Kenntnis des anatomischen Vorganges wird unter Berücksichtigung der übrigen klinischen Erscheinungen sehr oft eine sichere klinische und auch ätiologische Diagnose ermöglicht oder wenigstens erleichtert.

Die zytologische Untersuchung ist ein wesentlicher Teil der klinischen Untersuchung, sie sollte allgemeine Verbreitung und in allen geeigneten Fällen regelmäßige Anwendung finden.

Literaturverzeichnis.

1) Abadie, Examen cytologique du liquide de quelques arthropathies (tabes et rhumatisme chronique). Gaz. Hebd. de Med. et de Chir. 1902, p. 670.

2) Ders., Le cyto-diagnostic. Journ. de méd. de Bordeaux 1902.

3) Achard, Cytologie. Soc. méd. des hôp. de Paris 1902, Dec. 5.

4) Achard et Loeper, Les globules blancs dans le rhumatisme. Compt. rend. de la Soc. de Biol. de Paris 1900, p. 1029.

5) Dies., Les globules blancs dans la tuberculose. Compt. rend. de la Soc. de Biol. de Paris 1900, p. 1066—1067.

6) Dies., Cytoscopie d'une arthropathie tabétique. Soc. méd. des hôp. 1901.

7) Dies., Peritonite tuberculeuse. Soc. méd. des hôp. de Paris 1901, July 12. Diskussion.

8) Almkvist, Über die Emigrationsfähigkeit der Lymphozyten. Virchows Archiv 1902, Bd. CLXIX, S. 17—28.

9) Anghelovici, M. und Joan Ianu (Bukarest), Vorzeitige syphilitische Pleuritis. Revista stiintelor med. 1905, August. Ref. im Zentralblatt f. inn. Med. 1906, S. 387.

10) Ardin-Delteil, P., Diagnostic pathogénique des épanchements pleuraux. Montpellier médical 1903, Tome XVI, No. 6.

11) Arneth, J., Die Lungenschwindsucht auf Grundlage klinischer und experimenteller hämatologischer Untersuchungen. Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen 1905, Bd. VII, S. 309—328 u. 405—421.

12) Auché et Carrière, Note histologique sur les épanchements hémorrhagiques de la plèvre. Congr. français de Médecine de Nancy 1896, p. 537.

13) Babinski et Nageotte, Cytodiagnostic du liquide céphalo-rachidien dans les affections nerveuses. Soc. méd. hôpitaux de Paris, May 24. 1901.

14) Bard, Les formes cliniques de la pleurésie aigue tuberculeuse. La semaine médicale 1902, No. 24, p. 193—196.

15) Barjon et Cade, Formule cytologique spéciale des pleurésies par infarctus chez les cardiaques. Soc. de Biol. 1901, p. 686, Juin 22.

16) Dies., Examen cytologique des épanchements pleuraux. Lyon méd. 1901, p. 175—185.

17) Dies., Sur l'interprétation de la formule cytologique des épanchements dans les séreuses, d'après plus de cent examens. Bull. Soc. méd. hôp. Lyon 1902, Mars 7.

18) Dies., Contribution à l'étude cytologique des pleurésies tuberculeuses. Arch. gén. de méd., 1902, Tome VIII, p. 160—182.

19) Dies., Contribution à l'étude cytologique des épanchements pleuraux des brightiques et des cardiaques. Arch. gén. de méd. 1902, Tome VIII, p. 385—406.

20) Dies., Cytologie des hydrocèles; Présence des spermatozoïdes dans les hydrocèles essentielles; pathogénie de ces hydrocèles. Soc. de Biol. 1902, p. 641.

21) Barjon et Cade, A propos des hydrocèles. Cytologie. Inoculations. Résultats. Arch. gén. de méd. 1903, p. 2177—2185.
22) Dies., Eosinophilie pleurale (cyto-diagnostic et cyto-prognostic). Arch. gén. de méd 1903, p. 1859—1875.
23) Barjon et Mazuel, Lymphocytose et Pseudo-Lymphocytose. Arch. gén. de méd. 1903, p. 2497—2535.
24) Bartel, J., Lymphatisches System und Tuberkuloseinfektion. Wiener klin. Wochenschrift 1905, No. 34.
25) Beaufumé, O., Les épanchements pleuraux unilatéraux chez les cardiaques. Thèse de Paris 1907. Ref.: Semaine médicale 1907, p. 340.
26) Bendix, Zur Zytodiagnose der Meningitis. Deutsche med. Wochenschr. 1901, No. 43 S. 746.
27) Benecke, Über freies Wachstum metastatischer Geschwulstelemente in serösen Höhlen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. LXIV, S. 237—265.
28) Bergeaud, Marcel, Des épanchements sanguins traumatiques de la plèvre. Thèse de Paris 1904.
29) Bernheim u. Moser, Über die diagnostische Bedeutung der Lumbalpunktion. Wiener klin. Wochenschr. 1897, S. 468—475 u. 500—507.
30) Bezançon et Griffon, Recherches sur le degré de virulence des liquides de la pleurésie franche et de la méningite tuberculeuse. Soc. de Biol. de Paris 1903, p. 259—261.
31) Bezançon et Labbé, Eléments cellulaires des séreuses à l'état normal et à l'état pathologique. Cytodiagnostic. in: Traité d'hématologie. Paris 1904, p. 925—939.
32) Bibergeil, Ergebnisse zytologischer Untersuchungen. Beiträge zur klin. Medizin; Festschr. f. Senator. Berlin 1904, S. 99. Verlag von A. Hirschwald.
33) Ders., Über Mastzellen in Ex- und Transsudaten. Zentralbl. f. die med. Wissenschaften 1904, S. 337—339.
34) Blumenthal, A., Experimentelle Untersuchungen über Exsudate und die Eigentümlichkeit ihrer Zellen. Journ. de Bruxelles 1904, No. 44.
35) Bodon, Karl, Beitrag zur Kenntnis der molekularen Konzentrationsverhältnisse und chemischen Zusammensetzung der Transsudate und Exsudate. Arbeiten auf dem Gebiete der chem. Physiologie, herausgegeben von Franz Tangl, 1904, H. 2.
36) Boegehold, Hydrops adiposus pleurae. Berliner klin. Wochenschr. 1878, S. 347.
37) Borst, Max, Das Verhalten der „Endothelien" bei der akuten und chronischen Entzündung sowie bei dem Wachstum der Geschwülste. Verh. d. phys.-med. Gesellschaft zu Würzburg 1897, Bd. XXXI, S. 1—100.
38) Ders., Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902, J. F. Bergmann.
39) Brion, Über Zytodiagnostik. Zentralblatt f. allg. Path. 1903, Bd. XIV, S. 609.
40) v. Büngner, O., Über die Einheilung von Fremdkörpern unter Einwirkung chemischer und mikroparasitärer Schädlichkeiten. Beiträge zur pathol. Anatomie von Ziegler 1896, Bd. XIX, S. 33—126.
41) Burnet, L'Eosinophilie pleurale. Thèse de Paris 1904.
42) Cade, Valeur séméilogique de l'examen cytologique des épanchements péritonéaux. Arch. de méd. exp. (Nov.) 1906, p. 769—790.
43) Calvet, M., Contribution à l'étude de la virulence expérimentale du bacille de Koch dans les pleurésies tuberculeuses à épanchement séreux. Thèse de Paris 1905, Steinheil.
44) Carter, A contribution to cytodiagnosis in pleural effusions with especial reference to the tuberculosis form. New York. Medical News 1904, Oct. 1. Ref.: im Zentralbl. für innere Med. 1905, S. 148.

45) Castaigne, J. et Rathery, J., Examen de l'exsudat et de la perméabilité pleurale au cours des pleurésies rhumatismales. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1902, p. 17—19.

46) Coenen, Die Aleuronatpleuritis des Kaninchens. Ein experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Leukozyten in Exsudaten. Virchows Archiv 1901, Bd. CLXIII, S. 84—107.

47) Concetti, L., Sur la signification et sur l'importance du cyto-diagnostic dans les méningites des enfants. Gaz. hebdom. de méd. et de chir. 1902, No. 99, p. 1169.

48) Courmont et Arloing, Cytologie de la pleurésie diphthérique expérimentale du cobaye. Compt. rend. de la Soc. de Biol. de Paris 1901, p. 40.

49) Dies., Sur la cytologie des épanchements pleuraux. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Lyon 1902.

50) Czerno-Schwarz u. Bronstein, Über Zytodiagnostik. Berliner klin. Wochenschr. 1903, No. 34/35, S. 780—783 und 805—808.

51) Deganello, Umberto, Über die Struktur und Granulierung der Zellen des akuten und chronischen Eiters des Menschen. Virchows Archiv, Bd. CLXXII, Heft 2.

52) Descos, Applikations cliniques du cytodiagnostic. Rev. de méd. des épanchements des séreuses 1902, p. 815—835 und 906—932.

53) Dieulafoy, Comment savoir, si une pleurésie séro-fibrineuse franchement aigue est ou n'est pas tuberculeuse. La semaine méd. 1901, p. 377.

54) Dopter, Ch., Cytodiagnostic d'un épanchement pleural de nature rhumatismale. Compt. rend. de la Soc. de Biol. de Paris 1902, p. 27—29.

55) Dopter et Tanton, Note sur l'examen cytologique des épanchements de diverses séreuses. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris 1901, p. 840; et Gaz. des hôp. 1901, Nr. 81, p. 782—784.

56) Ducros, E., Zytodiagnostik eines Falles von Lymphdrüsenkrebs. Zeitschr. für klin. Med. 1905, Bd. LVI, p. 21—25.

57) Dufour, Cytologie du liquide d'une arthropathie tabétique. Soc. méd. hôp. Paris, 11. Okt. 1901.

58) Earl, H. C., Die Zytologie der serösen und serofibrinösen Ergüsse der Pleura und anderer seröser Höhlen, sowie des Liquor cerebrospinalis. Dublin Journ. of Med. Science, Dez. 1903. Ref.: Münchener med. Wochenschr. 1904, p. 403.

59) Ehrlich, Beiträge zur Ätiologie und Histologie pleuritischer Exsudate. Charité-Annalen 1880, Bd. VII, p. 199.

60) Ders., Die Anämie. Nothnagels spez. Pathol. u. Therapie 1898, Bd. VIII, Heft 1.

61) Elfer, Madàr, Belege für den Wert der Zählung der weißen Blutkörperchen bei der Diagnostik der inneren Krankheiten. Orvosi Hetilap 1904, p. 252.

62) Emanuel, The Pathology and Bacteriology of Serous and Purulent Pleural Effusions in Children. Lancet 1906, 12. Jan.

63) Engländer, Martin, Diagnostische Bedeutung des prozentigen Eiweißgehaltes (Minima und Maxima) der Aszitesflüssigkeiten. Prager Zeitschr. für Heilkunde 1906, Bd. XXVII, S. 319—366.

64) Epstein, Angina, Erythema exsudativum multiforme, Pleuritis exsudativa dextra. Wiener klin. Rundschau 1905, No. 5.

65) Erben, Franz, Die zytologische und hämatologische Untersuchung eines Falles von primärem Endothelioma pleurae. Prager Zeitschr. f. Heilkunde 1906, Bd. XXVII, S. 3—13.

66) Ders., Klinische und chemische Beiträge zur Lehre von der exsudativen Perikarditis. Zeitschr. f. Heilkunde 1906, Bd. XXVII, S. 45—80 und 97—150.

67) Fahr, Ein Beitrag zum Studium der Mastzellen. (Aus dem Institut Pasteur zu Paris.) Virchows Archiv 1905, Bd. CLXXIX, S. 450—460.
68) Fauconnet, Ch. J., Tuberkulöse Prozesse und Lymphozyten. Deutsches Archiv für klin. Med., Bd. LXXXII.
69) Froin G., De la cytolyse dans les séreuses humaines pathologiques. Compt. rend. de la Soc. de Biol. de Paris 1905, II, Tome LIX, p. 54.
70) Froin et Ramond, Evolution des réactions cellulaires et serofibrineuses au cours de la pleurotuberculose, dite primitive. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1905, II, Tome LIX, p. 391—392.
71) Gerhardt, D., Über die diagnostische und therapeutische Bedeutung der Lumbalpunktion. Mitteil. aus den Grenzgebieten der Medizin u. Chirurgie 1904, Bd. XIII, S. 501—522.
72) Gemelli, E., Über die morphologische Konstitution der Pleuraergüsse. Gazzetta med. italiana 1903, März 5, p. 91. Ref.: Arch. gén. de méd. 1903, p. 757.
73) Gianuzzi, Beitrag zum Studium der Zytodiagnose. Med. Blätter 1903, Nr. 47.
74) Gilbert et Villaret, Contribution à l'étude du syndrome d'hypertension portale. Cytologie des liquides d'ascite dans les cirrhoses. Soc. de Biol. 1906, Mai 12, p. 820—823.
75) Goldscheider, Diskussion zum Vortrage von Lenhartz. XIV. Kongreß f. innere Med. 1896, p. 278.
76) Grawitz, E., Über geformte Bestandteile in 48 pleuritischen Exsudaten. Charité-Annalen 1893, Bd. XVIII, p. 265—302.
77) Grenet et Vitry, Cytologie des ascites. Soc. de Biol. de Paris 1903, juillet 11, p. 959.
78) Grober, J., Die Resorptionskraft der Pleura. Habilitationsschrift. Jena 1901.
79) Ders., Der Tierversuch als Hilfsmittel zur Erkennung der tuberkulösen Ätiologie pleuritischer Exsudate, seine Methodik und die Bewertung seiner Ergebnisse. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1902, Bd. LXXIII.
80) Gulland, H. L., Cytodiagnosis of pleural effusions. Scottish Medic. and Surg. Journ., Juni 1902. Ref.: Münchener med. Wochenschr. 1902, S. 1361 und Zentralbl. f. inn. Med. 1902, S. 1198.
81) Gujot, H., Verhalten der Lymphgefäße der Pleura bei proliferierender Pleuritis. Zieglers Beiträge 1905, Bd. XXXVIII.
82) Gwyn, Carcinoma of Abdominal Cavity: puncture of intestine during paracentesis abdominis; presence of carcinomatous fragments in ascitic exudate. American. Journ. of med. scienc., April 1904.
83) Hadley, Diagnose von Pleuraergüssen. Brit. med. Journ. 1905, No. 2338. Ref.: Deutsche med. Wochenschr. 1905, S. 1771.
84) v. Hansemann, Die mikroskopische Untersuchung der Punktionsflüssigkeiten. Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden von Eulenburg, Kolle und Weintraud, Berlin 1904, Urban und Schwarzenberg.
85) Hauck, L., Über das Verhalten der Leukozyten im II. Stadium der Syphilis vor und nach Einleitung der Quecksilbertherapie. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1906, Bd. LXXVIII, S. 1—54.
86) Helly, Experimentaluntersuchungen über weiße Blutkörperchen und Exsudatzellen. Wiener klin. Wochenschr. 1904, No. 23.
87) Ders., Zur Morphologie der Exsudatzellen und zur Spezifität der weißen Blutkörperchen. Zieglers Beitr. z. allgem. Pathol. und pathol. Anatomie 1905, Bd. XXXVII, S. 171 bis 278.

88) Helly, K., Weitere Versuche über Exsudatzellen und deren Beeinflussung durch Bakterien. Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXIX, Heft 1, S. 94—98.

89) Ders., Die hämatopoëtischen Organe in ihren Beziehungen zur Pathologie des Blutes. Zu Nothnagels Handbuch VIII, 1. Alfred Hölder, Wien.

90) Hirschfeld, H., Sind die Lymphozyten amöboider Bewegung fähig? Berliner klin. Wochenschr. 1901, Bd. XXXVIII, S. 1019.

91) Hölscher, Über die Differenz der histologischen Wirkung von Tuberkelbazillen und anderen diesen ähnlichen säurefesten Bazillen. Münchener med. Wochenschr. 1901, S. 1483—1484.

92) Jagié, N., Zur Färbung von Exsudatzellen. Wiener klin. Wochenschr. 1905, S. 1026.

93) Jakobsohn, L., Über die Zytodiagnostik der Exsudate. Medizinskoje Obosrenije 1903, No. 12. Ref.: Münchener med. Wochenschr. 1903, S. 1438.

94) Jansen, Hans, Über Zytodiagnostik von Pleuraergüssen. Nordisk Tidskrift for Terapi 1906, Heft 9. Ref.: Münchener med. Wochenschr. 1906, S. 1483.

95) Jardini, Les liquides pleurétiques. Riforma medica, 27. Oct. 1902.

96) Jarvis, Contribution à l'étude du rhumatisme pleural. Thèse de Paris 1902.

97) Jolly, Sur les mouvements des lymphocytes. Arch. de méd. expériment. et d'anatomie patholog. 1903, T. XV, No. 1.

98) Jousset, A. et Cartier, P., Les variations de virulence du liquide de la pleurésie séro-fibrineuse au cours des ponctions successives, ses éléments d'appréciation. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1906, S. 979.

99) Israel, Über die aktive Lymphozytose und die Mechanik der Emigration. Berliner klin. Wochenschr. 1905, No. 18, S. 529—533.

100) Julliard, Charles, De l'utilisation clinique de la cytologie, la cryoscopie et l'hématolyse dans les épanchements de quelques séreuses chirurgicales. Thèse de Genève 1901; et Revue de chirurgie 1902, Tome XXV, p. 196—232.

101) Kaupe, Walther, Der diagnostische und therapeutische Wert der Spinalpunktion. Zentralbl. f. d. Grenzgebiete der Medizin u. Chirurgie 1906, Bd. IX, No. 21—23.

102) v. Ketly u. v. Torday, Inwiefern ist die Zytodiagnostik bei der Beurteilung der Brust- und Bauchhöhlenflüssigkeiten zu verwerten? Deutsches Archiv f. klin. Med 1903, Bd. LXXVII, S. 168—193.

103) Korczynski u. Wernicki, Über die Bedeutung der Lymphozyten in den serösen Ergüssen der Pleura und des Peritoneums. Przeglad lekarski 1896, No. 17 u. 18.

104) Köster, H., Die Zytologie der Pleura- und Peritonealergüsse. Nord. med. Archiv 1905, Abt. II: Innere Medizin, Bd. XXXVIII, Heft 3 u. 4.

105) Krönig, G., Histologische und physikalische Lumbalpunktionsbefunde und ihre Deutung. 17. Kongreß f. inn. Med. in Karlsbad 1899, S. 565—578.

106) Kuschew, Die Zytodiagnostik der exsudativen Pleuritis. Wratschebnaja Gazeta 1905, No. 16 u. 17. Ref.: Münchener med. Wochenschr. 1905, S. 1699.

107) Labbé, Le cytodiagnostic. 1. vol. des Actualités médicales. Paris 1903, J.-B. Baillière.

108) Labbé, de Lille et Aguinet, Cyto-diagnostic de la Pleurésie sarcomateuse. Bull. et mém. de la Soc. anat. de Paris 1902, May 23., p. 507—510.

109) Labbé et Lortat-Jacob, Réaction des séreuses consécutives aux injections de solutions iodées. Soc. de Biol. 1903, Mars 28., p. 424—426.

110) Laignel-Lavastine, Procédé de numération après centrifugation des éléments cellulaires du liquide céphalo-rachidien. Compt. rend. de la Soc. de Biol. de Paris 1901, May 18.

111) Ders., Les numérations leucocytaires du liquide céphalo-rachidien de 40 malades. Soc. med. des hôp. 1901, Juin 21. Gaz. des hôp. 1901, p. 701.

12) Landouzy, De la pleurésie, dite à frigore, manifestations de tuberculose. Revue de méd. 1886, Tome VI, p. 611.
13) Lefas, F., Hématologie et cytologie cliniques. Paris 1904.
14) Lenhartz, Über den diagnostischen und therapeutischen Wert der Lumbalpunktion. XIV. Kongr. f. inn. Med. 1896, S. 267—278.
15) Ders., Mikroskopie und Chemie am Krankenbett. 5. Aufl., Berlin 1907, Jul. Springer.
16) Léopold-Lévi et Malloizel, Un cas de pleurotyphus. Soc. méd. des hôp. 1903, Nov. 6.
17) Leucks, Julius, Über die Zellen des menschlichen Eiters und einiger seröser Exsudate. Virchows Archiv 1904, Bd. CLXXVII, Heft 1.
18) Lewkowicz, Le cytodiagnostic. La Presse médicale 1901, No. 66.
19) Ders., Über die Ätiologie der Gehirnhautentzündungen und die diagnostische Bedeutung der Lumbalpunktion. Jahrb. f. Kinderheilk. 1902, Bd. LV, S. 266—299.
20) Ders., Untersuchung der Ex- und Transsudate. Przeglad lekarski 1904, No. 33.
21) Ders., Über die Zytologie der Exsudate und Transsudate. Wiener klin. Wochenschr. 1904, No. 37, S. 979—988.
22) Libmann, E., Some peculiar changes in the fluid of a pleural effusion. Proceedings of the New York pathol. Soc., Febr., March and April 1904.
23) Lortat-Jacob ef Barthélemy, Néoplasie primitive maligne du péritoine. Ascite et pleurésie hémorrhagiques. Examen histologique. Soc. anat. de Paris 1902, p. 719—723.
24) Lossen, J., Untersuchungen über die in den Ergüssen und in der serösen Auskleidung der menschlichen Pleura- und Peritonealhöhle bei Entzündungen vorkommenden Zellen. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1905, Bd. LXXXVI, S. 217—247.
25) Lotti, C., Contributo alla cytodiagnosi dei versamenti della sierose. Riv. critica di clin. med. 1904, 18/19. Ref.: Fol. haematol. 1905, p. 284.
26) Lücke und Klebs, Beitrag zur Ovariotomie und zur Kenntnis der Abdominalgeschwülste. Virchows Archiv 1867, Bd. XLI, S. 1.
27) Maillard, De la valeur clinique du cytodiagnostic. Thèse de Bordeaux 1901.
28) Marchand, F., Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Beiträge zur pathol. Anotomie von Ziegler 1889, Bd. IV, S. 1—66.
29) Ders., Über die bei Entzündungen in der Peritonealhöhle auftretenden Zellformen. Verhandl. d. deutschen pathol. Gesellsch. (Düsseldorf) 1898, S. 63.
30) Ders., Der Prozeß der Wundheilung. Stuttgart 1901, Verlag von Enke.
31) Maximow, Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. Zieglers Beiträge zur allgem. Pathol. 1902, Bd. V, Supplementheft.
32) Mazuel, A., Lymphocytose et pseudo-lymphocytose. Thèse de Lyon 1903.
33) van der Meer, De waarde der cytodiagnostik van pleura-exsudaten. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1905 II, p. 194. Ref. im Zentralbl. f. inn. Med. 1906, S. 729.
34) Memmi, G., Beitrag zur Differentialdiagnose zwischen Exsudat und Transsudat. La Clinic. med. Ital. 1905, No. 3. Ref.: Fortschritte der Medizin 1905, S. 587.
35) Merzbacher, Die Beziehung der Syphilis zur Lymphozytose der Zerebrospinalflüssigkeit und zur Lehre von der „meningitischen Reizung". Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1905, Bd. XXVIII.
36) Meyer, Ernst, Über zytodiagnostische Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis. Berliner klin. Wochenschr. 1904, No. 5.
37) Milian, Pleurésie hémorrhagique; cytodiagnostic. Soc. anat. de Paris 1902, p. 524.
38) Mönckeberg, Über das Verhalten des Pleuroperitonealepithels bei der Einheilung von Fremdkörpern. Zieglers Beiträge zur allgem. Pathol. und pathol. Anat. 1903, Bd. XXXIV, S. 489—531.

139) Monnier, La pleurésie hémorrhagique cancéreuse. Thèse de Paris 1903.
140) Monod, Les éléments figurés du liquide céphalo-rachidien au cours du tabes et de la paralysie générale. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1901, Jan. 18.
141) Montagard, Sur l'origine de certains éléments mononucléés contenus dans les épanchements pleuraux. Journ. de phys. et path. gén. 1903, Mars 15., p. 341.
142) Moutier, Influence de la saiguée séreuse sur la formule sanguine, particulièrement dans la pleurésie tuberculeuse. Soc. de Biol. 1906, II, Tome LXI, p. 458.
143) Ders., Recherches sur la formule sanguine dans la pleuro-tuberculose primitive. Soc. de Biol. 1906, II, Tome LXI, p. 517.
144) Musgrave, P., Examination of Pleural Fluids with reference to their etiology and diagnostic value. Boston med. and surg. Journ. 1904, No. 12 u. 13.
145) Nägeli, O., Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1. Hälfte. Leipzig 1907. Verlag von Veit & Co.
146) Nattan-Larrier, Cytologie des pleurésies cancéreuses. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1905, I, Tome LVIII, p. 709.
147) Naunyn, Über Zytodiagnostik der Pleuraexsudate. Deutsche med. Wochenschr. 1903, Vereinsbeil., S. 140.
148) Neisser u. Wechsberg, Über das Staphylotoxin. Zeitschr. f. Hygiene 1901, Bd. XXXVI, S. 299—349.
149) Neumann, Die Variabilität der Leukozyten, zugleich ein Beitrag zur Entzündungslehre. Virchows Archiv, Bd. CLXXIV.
150) Niedner, Über die Zytodiagnose. Med. Blätter 1905, 29. Juni, No. 26.
151) Niedner u. Mamlock, Zur Frage der Zytodiagnose. Zeitschr. für klin. Med. 1904, Bd. LIV, Heft 1 u. 2, S. 109.
152) Nissl, Die Bedeutung der Lumbalpunktion für die Psychiatrie. Zentralbl. f. Nervenheilkunde u. Psychiatrie 1904.
153) Nobécourt et Bigard, Formules leucocytaires des séreuses chez le cobaye normal. Soc. de Biol. 1900, Déc. 1., p. 1020.
154) Dies., Transformation des polynucléaires et des éosinophiles dans le péritoine du cobaye. Soc. de Biol. 1900, Déc. 1., p. 1021.
155) Noetzel, Experimentelle Untersuchungen über die Infektion und die Bakterienresorption in der Pleurahöhle. 35. Kongreß der deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1906.
156) Orth, J., Über Exsudatzellen im allgemeinen und die Exsudatzellen bei verschiedenen Formen von Meningitis im besonderen (nach Untersuchungen von Dr. Speroni). Deutsche med. Wochenschr. 1906, No. 3, S. 92—95.
157) Pagenstecher, Ernst, Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Hämothorax. Beiträge z. klin. Chirurgie (von Bruns) 1895, Bd. XIII, S. 264—288.
158) Pappenheim, Wie verhalten sich die Unnaschen Plasmazellen zu Lymphozyten? Virchows Archiv 1901, Bd. CLXV, S. 415.
159) Ders., Abhandlungen und Bemerkungen. Folia haematologica 1904—1907.
160) Ders., Referat. Folia haematologica 1907, 4. Jahrg., S. 62—84.
161) Patella, Über die Zytodiagnose der Ex- und Transsudate. Deutsche med. Wochenschrift 1902, Nr. 16, S. 288.
162) Ders., Sulla citodiagnos. degli exsudat. tuberc. Il. Policlinico 1902, Febr. 15.
163) Ders., Sulla morfologia degli exsudati. Citodiagnosi, Siena 1903.
164) Paul u. Balogh, Beiträge zur Bestimmung des zytodiagnostischen Wertes des Liqu. zerebrospinalis. Wiener med. Wochenschr. 1906, No. 9.
165) Penzoldt, Über das Verhalten von Blutergüssen in serösen Höhlen. Deutsch. Archiv für klin. Med. 1876, Bd. XVIII, S. 542—575.

66) Penzoldt, Über das Empyem nach fibrinöser Pneumonie. Münchener med. Wochenschrift 1888, No. 14, S. 227—229.
67) Ders., Behandlung der Lungentuberkulose. Handbuch der Therapie innerer Krankheiten von Penzoldt und Stintzing, 3. Aufl., 1902, Bd. III, S. 338.
68) Pertik, Pathologie der Tuberkulose. Ergebnisse der allgem. Pathologie, 8. Jahrg., II. Abt., 1902, S. 353.
69) Pfaundler, Über Lumbalpunktionen an Kindern. Jahrb. f. Kinderheilkunde 1899, Bd. XLIX, S. 264—285.
70) Poljakoff, W., Die aktive Beweglichkeit der Lymphozyten und ihre Bedeutung für die Zytodiagnose. Medizinskoje Obosrenije 1904, No. 11, p. 775. Ref.: Folia haematol. 1904, p. 777.
71) Posner, C., Eiterstudien. Berliner klin. Wochenschr. 1904, No. 41.
72) Preisich u. Flesch, Über den diagnostischen Wert zytologischer Untersuchungen von Exsudaten. Berliner klin. Wochenschr. 1904, No. 44 u. 45, S. 1149—1153 u. 1174—1176.
73) Pröscher, Über experimentelle Erzeugung von Lymphozytenexsudaten. Virchows Archiv 1905, Bd. CLXXIX, S. 28—36.
74) Quincke, Über fetthaltige Transsudate. Hydrops chylosus und Hydrops adiposus. Deutsches Archiv für klin. Med. 1875, Bd. XVI, S. 121—139.
75) Ders., Über die geformten Bestandteile der Transsudate. Deutsches Archiv für klin. Med. 1882, Bd. XXX, S. 580.
76) Ders., Diskussion zum Vortrage von Lenhartz. 14. Kongreß f. innere Med. 1896, S. 278.
77) Ramond, Louis, Pleurotuberculose primitive et Méningite tuberculeuse. Thèse de Paris 1907.
78) Raubitschek, H., Die Zytologie der Ex- und Transsudate. Zentralbl. f. d. Grenzgebiete der Med. und Chir. 1906, Bd. IX, No. 2—9.
79) Ravaut, Le diagnostic de la nature des épanchements sérofibrin. de la plèvre. Thèse de Paris 1901.
80) Ders., Le diagnostic de la nature des épanchements séro-fibrineux de la plèvre. Cytodiagnostic. Gaz. des hôpitaux 1902, p. 57.
81) Ravaut et Aubourg, Le liquide céphalo-rachidien après la rachi-cocainisation. Soc. biolog. 1901, Juin 15.
82) Rehm, O., Weitere Erfahrungen auf dem Gebiete der Lumbalpunktion. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1905, Jahrg. 28.
83) Rendu, Péricardite tuberculeuse à grand épanchement. Bull. soc. méd. hôp. Paris 1901, Mars 22.
84) Rieder, Zur Diagnose der Neubildungen bei klinisch-mikroskopischen Untersuchungen von Transsudaten. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1895, Bd. LIV, S. 544—554.
85) Rille, Über morphologische Veränderungen des Blutes bei Syphilis und einigen Dermatosen. II. Internat. Kongreß f. Dermatol. Wien 1892.
86) Rivalta, Sulla diagnosi differenziale fra essudati e trasudati mediante la prova dell' acido acetico dilutissimo. Policlinico 1905, Oct. et Nov. Ref. im Zentralbl. f. inn. Med. 1906, S. 379.
87) Rondeau, Contribution à l'étude des cancers primitifs du poumon et de la plèvre. Thèse de Paris 1903.
88) Ross, A study of cytodiagnosis; with speciale reference to its application in clinical medecine. Pathol. society London 1906.
89) Rossi, A., Ulteriore contributo al valore della citodiagnosi. Gazetta degli ospedal. e. d. clin. 1905, No. 46. Ref.: Folia hämatol., p. 836.

190) Runeberg, Von der diagnostischen Bedeutung des Eiweißgehaltes in pathologischen Trans- und Exsudaten. Berliner klin. Wochenschr. 1897, No. 33.

191) Sabrazès, J. et Muratet, L., Eléments cellulaires des liquides séreuses contenus normalement dans la plèvre et dans le péritoine du boef. Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux 1900, Oct. 21., Nov. 11. et Déc. 16., et Compt. rend. de la Soc. de Biol. de Paris 1900, p. 1039—1077.

192) Sabrazès, J., Cytologie et pathogénie des kystes spermatiques. Gazette des hôpitaux 1906, Tome LXXIX, p. 1542 (Séance de l'académie des sciences 1906, Nov. 19.).

193) Sacquépée, E., Étude physiologique et cytologique sur l'hémothorax traumatique. Gaz. hebdom. de méd. et de chir. 1902, No. 53, p. 613—615.

194) Ders., Evolution cytologique d'une pleurésie primitive tuberculeuse ponctionnée dès le deuxième jour. Gaz. hebdom. de méd. et de chir. 1902, No. 55, p. 639.

195) Sagianz, G., Über das Verhalten der Leukozyten bei der Pleuritis. Zentralbl. f. inn. Med. 1904, No. 1.

196) Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 4. Aufl. 1905.

197) Samele, E., Über die Zytologie der Pleuraergüsse. La Clin. Med. Ital. 1905, No. 2. Ref.: Fortschritte der Med. 1905, S. 650.

198) Ders., Beitrag zur Kenntnis der Zytologie der Zerebrospinalflüssigkeit bei Nervenkranken. Zeitschr. f. klin. Med. 1906, Bd. LVIII, S. 262—281.

199) Schlesinger, Arth., Über Plasmazellen und Lymphozyten. Virchows Archiv 1902, Bd. CLXIX, S. 428.

200) Schoenborn, S., Bericht über Lumbalpunktionen an 230 Nervenkranken, mit besonderer Berücksichtigung der Zytodiagnose. Med. Klinik 1906, S. 593—595 und 621—624.

201) Schridde, Die Wanderungsfähigkeit der Lymphozyten. Münchener med. Wochenschr. 1905, No. 39, S. 1862.

202) Schwalbe, Julius, Zur Lehre von den primären Lungen- und Brustfellgeschwülsten. Deutsche med. Wochenschr. 1891, S. 1235—1238.

203) Schwarz, G., Über die Herkunft der einkernigen Exsudatzellen bei Entzündungen. Wiener klin. Wochenschr. 1904, S. 1173—1175.

204) Sicard et Monod, Étude histol. du liquide céphalo-rach. dans la méningomyélite. Soc. méd. hôp. de Paris 1901, Jan. 18.

205) Signorelli, Contributo allo studio citologico dei versamenti liquidi infiammatosi delle diverse cirrose. Policlinico 1903, October. Ref.: Zentralbl. f. inn. Med. 1904, S. 845.

206) Ders., La pleurite linfomatosa. Riforma med. 1904, No. 6—7. Ref.: Zentralbl. f. inn. Med. 1905, S. 150.

207) Sorgo, J., Über Sedimente aus Pleuraergüssen bei sekundärer Karzinomatose der Pleura. Gesellschaft f. inn. Med. in Wien 1902, 19. Juni. Ref.: Zentralbl. f. inn. Med. 1902, S. 895.

208) Stähelin, Über den durch Essigsäure fällbaren Eiweißkörper der Exsudate und des Urins. Münchener med. Wochenschr. 1902, No. 34, p. 1413.

209) Stassewitsch, Beitrag zur Frage der Zytodiagnostik der exsudativen Pleuritiden. Russki Wratsch 1903, No. 44. Ref.: Wiener med. Presse 1904, S. 1635.

210) Stäubli, Carl, Zur Kenntnis der lokalen Eosinophilie. Münchener med. Wochenschr. 1905, S. 2072.

211) Steinbach, Die Zytodiagnose im allgemeinen. Inaug.-Diss., Bukarest 1903.

212) Stintzing, Pleuritis. Deutsche Klinik, Bd. IV, S. 77 ff.

213) Ders., Behandlung der Erkrankungen des Brustfelles und Mittelfellraumes. Handbuch der Therapie innerer Krankheiten, Bd. III, S. 471 ff.

14) Symes, I. O., Cytodiagnosis. Med. Press. 1905, Okt. 4.
15) Tarchetti e Rossi, Sul valore della citodiagnosi. 1. Gazz. degli ospedali delle clinic. 1902, Nr. 102. 2. Clinica med. italiana 1903, No. 3. Ref.: Zentralblatt für innere Med. 1904, S. 333 und 1903, S. 117.
16) Tedeschi, Ricerche ematologiche nelle pleuriti. Il Policlinico 1905, Okt. Ref.: Zentralblatt f. innere Med., S. 729.
17) Tobler, L., Über Lymphozytose der Zerebrospinalflüssigkeit bei kongenitaler Syphilis und ihre diagnostische Bedeutung. Jahrb. für Kinderheilkunde 1906, Bd. LXIV, S. 1—25.
18) Türk, W., Vorlesungen über klinische Hämatologie, I. Teil. Wien 1904.
19) Tuffier et Milian, Cytodiagnostic des hydrocèles. Soc. de Biol., Paris 1901, Jan. 5., p. 7—8.
20) Ders., Cytodiagnostik de la péritonite tuberculeuse et du kyste de l'ovaire. Compt. rend. de la Soc. de biol. de Paris 1901, Avril 27., p. 436.
21) Turton, The cytodiagnosis of pleural and cerebrospinal fluids. Practitioner 1905, April.
22) Umber, Zum Studium der Eiweißkörper in Exsudaten. Zeitschr. f. klin. Med. 1903, Bd. XLVIII, S. 364—388.
23) Vargas-Suàrez, Über Ursprung und Bedeutung der in Pleuraergüssen vorkommenden Zellen. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 1904, Bd. II, Heft 3, S. 201—224.
24) van de Velde, Étude sur le mécanisme de la virulence du staphylocoque pyogène. La Cellule 1894, Tome X.
25) van de Velde et Denys, Sur la production d'une antileucocidine chez les vaccinés contre le staphylocoque pyogène. La Cellule 1895, Tome XI.
26) Vetter, W. J., De beteekenis van het morphologisch en bacteriologisch onderzock van pleura-exsudaten voor de kliniek. Diss., Amsterdam 1903. Ref.: Zentralblatt für innere Med. 1904, S. 673.
27) Ders., Eine Methode, um Tuberkelbazillen in pleuralen Ergüssen aufzufinden. Zentralblatt für innere Med. 1905, No. 18, S. 449—455.
28) Ders., Pleuraexsudate. Weekbl. voor Geneesk 1905, No. 6. Ref.: Deutsche med. Wochenschr., S. 475.
29) Vincent, H., Sur la cytologie et sur la signification des pleurésies typhiques. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1903, p. 1305.
30) Warthin, The diagnosis of primary sarcoma of the pleura from the cells found in the pleuritic exudate. The Med. News, New-York 1897, Vol. LXXI, p. 489—494
31) Weill et Descos, Cytologie et sérodiagnostic tuberculeux. Bull. Soc. méd. hôp. 1902, Mars 14.
32) Wenthworth, A. H., Some experimental work on lumbar punkture of the subarachnoide space. Archives of Pediatrics 1896, Nr. 8, p. 567.
33) Widal et Ravaut, Applications cliniques de l'étude histologique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre (pleurésies tuberculeuses, pl. mécaniques, pl. infectieuses aigues. Compt. rend. de la Soc. de Biol. de Paris 1900, Juni 30, p. 648—655.
34) Dies., Cytodiagnostic des épanchements sérofibrineux de la plèvre et de quelques autres épanchements séreux et pathologiques. XIII. Congr. internat. de méd. Paris 1900, Tome IV. Section de pathologie interne, Aug. 6., p. 449—451.
35) Widal, Sicard et Ravaut, Cytodiagnostic de la méningite tuberculeuse. Compt. rend. de la Soc. de Biol. de Paris 1900 (Oct. 13.), p. 838—843.
36) Widal et Ravaut, Recherches histologiques sur le liquide des hydrocèles. Compt. rend. de la Soc. de Biol. de Paris 1900 (Dec. 22.), p. 1117.

237) Widal et Ravaut, Recherches histologiques sur le liquide des pleurésies expérimentales. Compt. rend. de la Soc. de Biol. de Paris 1900 (Dec. 22.), p. 1118—1120.
238) Dies., Cytologie des épanchements des séreuses. La presse méd. 1901.
239) Widal, Ravaut et Dopter, Sur l'evolution et le rôle phagocytaire de la cellule endothéliale dans les épanchements des séreuses. Compt. rend. de la Soc. de Biol. de Paris 1902 (Juill. 19.), p. 1005—1008 und Gaz. des hôp. 1902, No. 84.
240) Widal et Ravaut, Cytologie des épanchements sérofibr. et du liquide céphalo-rachid. Traité de pathol. générale de Bouchard 1903, Tome VI, p. 593—622.
241) Widal et Burnet, Longue persistance d'éosinophilie sanguine à la suite d'éosinophilie pleurale. Soc. de Biol. 1906, I, Tome LX, p. 696.
242) Widal et Gongerot, Pleurésies puriformes aseptiques avec polynucléaires intacts chez les pneumoniques et les cardiaques. Soc. méd. des hôp. de Paris 1906, Juillet 27. et Acad. de méd. 1907, Juillet 2. Ref.: Semaine médicale 1906, p. 369, et 1907, p. 334.
243) Widal et Lemierre, Pleurésie typhoidique. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1903, p. 1431.
244) Widal, Lemierre et Boidin, Meningite puriforme aseptique. Ref.: Semaine médicale 1906, p. 369.
245) Widal, Sicard et Ravaut, Cytologie du liquide céphalo-rachidien au cours du processus méningés chroniques. Soc. méd. hôp. Paris 1901, Jan. 18.
246) Wijnghausen, Beitrag zum Studium der Cytodiagnostik der Hydrocele. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. 1906, 6. Okt. Ref.: Semaine médicale 1906, p. 596.
247) Winiarski, J., Über die Bedeutung der Leukozyten in den Transsudaten und Exsudaten. Kronika lekarska 1896, No. 12. Ref. im Virchow-Hirschschen Jahresbericht 1896, Bd. I, S. 272.
248) Wolff, Alfred, Gibt es eine aktive Lymphozytose? Deutsche Ärztezeitung 1901, 15. September, No. 18, S. 413.
249) Ders., Transsudate und Exsudate, ihre Morphologie und Differenzierung. Zeitschr. f. klin. Med. 1901, Bd. XLII, S. 390.
250) Ders., Untersuchungen über Pleuraergüsse. Berliner klin. Wochensehr. 1901, S. 884 bis 887, 1130—1134, und 1902, S. 115—119.
251) Ders., Über die aktive Beweglichkeit der Lymphozyten. Berliner klin. Wochenschr. 1901, S. 1290.
252) Ders., Über Mastzellen in Exsudaten. Ein Beitrag zur Frage der aktiven Lymphozytose. Münchener med. Wochenschr. 1902, S. 226—228.
253) Ders., Morphologie der Exsudatflüssigkeiten (Die „Zytodiagnostik" der Franzosen). Fortschritte der Medizin 1902, Bd. XX, S. 317—326.
254) Ders., Beiträge zur Kenntnis der morphologischen Vorgänge bei der Infektion und Immunität. Berliner klin. Wochenschr. 1903, No. 17—20, S. 387—391, 414—416, 434—436, 456—459.
255) Wolff, A. u. v. Torday, Über die experimentelle Erzeugung von Lymphozytenexsudaten. Berliner klin. Wochenschr. 1904, No. 49, S. 1273—1276.
256) Wolff-Eisner, Über aktive Lymphozytose und Lymphozyten. Berliner klin. Wochenschrift 1906, No. 9 u. 10, S. 260—263 u. 290—293.

Druck von Anton Kämpfe, Jena.